

University of Groningen

Pathofysiologische aspecten van releasing hormonen. Een onderzoek naar specifieke reaktiepatronen van hypofysehormonen.

Koch, Paul Henri Theodoor

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1980

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Koch, P. H. T. (1980). *Pathofysiologische aspecten van releasing hormonen. Een onderzoek naar specifieke reaktiepatronen van hypofysehormonen.* [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

PATHOFYSIOLOGISCHE ASPECTEN VAN RELEASING HORMONEN

Een onderzoek naar aspecifieke reaktiepatronen
van hypofysehormonen

P. H. Th. KOCH

PATHOFYSIOLOGISCHE ASPECTEN VAN RELEASING HORMONEN

Een onderzoek naar specifieke reactiepatronen van hypofysehormonen.

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

PATHOFYSIOLOGISCHE ASPECTEN VAN RELEASING HORMONEN

Een onderzoek naar aspecifieke reactiepatronen van hypofysehormonen

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van het doctoraat in de geneeskunde
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op gezag van de Rector Magnificus Dr. J. Borgman
in het openbaar te verdedigen op woensdag 10 december 1980
des namiddags te 2.45 uur precies
door

PAUL HENRI THEODOOR KOCH

geboren te Eindhoven

1980

DRUKKERIJ VAN DENDEREN B.V.
GRONINGEN

Promotor: Prof. Dr. H. Doorenbos
Referent : Dr. W. J. Sluiter

De uitgave van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door financiële steun van de Jan Dekkerstichting-Dr. Ludgardine Bouwmanstichting, de firma Sandoz B.V. en Meducation Service Hoechst.

Aan Ina, Sander, Menno en Josine

Aan mijn ouders

VOORWOORD

Dit onderzoek werd verricht op de afdeling endocrinologie (hoofd Prof. Dr. H. Doorenbos) van de kliniek voor inwendige geneeskunde (hoofd Prof. Dr. E. Mandema) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

In het bijzonder wil ik dank zeggen:

Prof. Dr. H. Doorenbos voor de voortdurende steun en inspiratie. Aan zijn opbouwende en leerzame kritiek, waarmee, en de harmonieuze sfeer, waarin dit proefschrift tot stand is gekomen, worden goede herinneringen bewaard.

Dr. W. J. Sluiter voor zijn enthousiasme, zijn spitsvondigheid en het door hem bijgebrachte besef, dat wiskunde voor een medicus onontbeerlijk maar te moeilijk is.

Prof. Dr. E. Mandema en de medische staf voor de in hun kliniek genoten opleiding tot internist.

Prof. Dr. E. J. Ebels voor de prettige gesprekken over de diagnostiek van hypofysetumoren.

Prof. Dr. J. W. F. Beks, Prof. Dr. J. P. W. F. Lakke en Dr. R. E. Lapöhn voor hun bereidwilligheid voor het verzamelen van patiënten-materiaal.

Zuster J. Wieringa en de verpleging van de endocrinologische afdeling voor de plezierige medewerking bij de uitvoering van de proeven.

Annie van Zanten, Appie Oppers, Ciska Kruithof, Anke Meiring, Gea Emmelkamp en Henk Elzinga voor hun toewijding bij de laboratorium-bepalingen van de eindeloze rijen serummonsters.

J. C. van Bergen Hengouw en Dr. A. C. Nieuwenhuijzen Kruseman, werkzaam in het Academisch Ziekenhuis te Leiden, voor de inspanningen met betrekking tot de immunoperoxidase-kleuringen van de hypofysetumoren.

Bert Schaalma en Els Muskiet-Stuut voor het verzamelen van de literaire fundamenteën van dit proefschrift.

Katja Swabedissen en Willy Bruins-van der Weij voor het nauwgezette typewerk.

Jan Brouwer voor het vervaardigen van de fraaie figuren.

INDEX

INLEIDING	1
Hoofdstuk I REGULATIE VAN DE HYPOFYSEVOORKWABHORMONEN	2
A. Vaatvoorziening van de hypofyse	2
B. Hypofysevoorkwabhormonen	3
LH, FSH, TSH	4
ACTH en gerelateerde peptiden	5
Groeihormoon	7
Prolactine	8
C. Releasing Hormonen	8
TRH	9
LH-RH	11
Somatostatine	15
Releasing factors	17
GRF	17
PRF en PIF	18
CRF	18
MIF en MRF	19
D. Feed-back (terugkoppeling)	19
E. Neurotransmitters	21
F. Invloeden op de regulatie van buitenaf	24
G. Receptoren	25
H. Invloed van medicatie op de hypofysevoorkwabhormonen	28
I. Specificiteit van de releasing hormonen	30
Hoofdstuk II METHODEN	34
Patientengroepen	34
Proefopstelling	36
Individuele patientengegevens	38
Hoofdstuk III RESULTATEN	39
Pathologisch-anatomische bevindingen	39
Gonadale functie van de man	39
Gonadale functie van de vrouw	39
Thyroxinespiegel	41
Bijnierfunctie	41
Tumorgrootte	42
Groeihormoon	43
Prolactine	55
ACTH	66
TSH	70
LH, FSH	75
Beschouwing en conclusies	82
Hoofdstuk IV IN VITRO ONDERZOEK	85
Proefopstelling	85
Patienten en materiaal	86
Resultaten	86
Conclusie	88
Hoofdstuk V AMINOZUURANALYSES	91
Methoden	92
Resultaten	92
Bespreking	95

SAMENVATTING	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
SUMMARY	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
REFERENTIES	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
APPENDIX	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

99

103

107

141

INLEIDING

Aan het eind van de zestiger jaren slaagde men erin om de twee releasing hormonen, TRH (thyreotrophin releasing hormone) en LH-RH (gonadotrophin releasing hormone) te isoleren. Dit betekende een doorbraak in de tot dan toe aanwezige kennis omtrent de regulatie van de hypofysevoorkwabhormonen. Aanvankelijk dacht men, dat één releasing hormoon betrokken zou zijn bij de regulatie van één hypofysevoorkwabhormoon. In latere jaren is echter gebleken dat de werking van deze hormonen veel verder reikt. Onder bepaalde omstandigheden kunnen zij bovendien de afgifte van andere dan de hun toegedachte hormonen stimuleren.

De literatuurgegevens ten aanzien van de aspecifieke groeihormoon stijgingen bij acromegale patienten waren aanleiding voor dit onderzoek. De volgende vragen werden gesteld.

- A
 - 1 Is de aspecifieke respons van hypofysevoorkwabhormonen karakteristiek voor de verschillende hypofysetumoren.
 - 2 Is de aspecifieke respons van de hypofysevoorkwabhormonen op de in de kliniek gebruikte releasing hormonen een hulpmiddel bij de diagnostiek van hypofysetumoren.
 - 3 Is de aspecifieke respons van de hypofysevoorkwabhormonen op releasing hormonen dosisafhankelijk.
- B Is er een verklaring voor de aspecifieke respons; bestaat er een dys-regulatie vanuit de hypothalamus of zijn er aspecifieke receptoren ontstaan op de hypofyse(tumor)cellen.

In hoofdstuk I zal allereerst een overzicht gegeven worden van de regulatie van de hypofysevoorkwabhormonen onder normale omstandigheden.

In de hoofdstukken II en III wordt het eerste gedeelte van de vraagstelling beantwoord.

In de hoofdstukken IV en V komt het tweede deel van de vraagstelling aan de orde.

Hoofdstuk I

REGULATIE VAN DE HYPOFYSEVOORKWABHORMONEN

A. Vaatvoorziening van de hypofyse.

De adenohipofyse onderscheidt zich van de neurohypofyse in die zin, dat eerstgenoemde geen zenuwvezels bevat. In de adenohipofyse of hypofysevoorkwab vindt hormoonproductie plaats die neurohumoraal gereguleerd wordt. Wislocki (1936) (1) beschreef de vascularisatie van de hypofysevoorkwab, zoals die tot voor kort nog als enig juiste werd gezien. In zijn concept ontvangt de adenohipofyse enerzijds bloed via de portale vaten, welke neurohormonen vanuit de primaire portale plexus in de eminentia media naar de secundaire portale plexus in de adenohipofyse vervoeren en anderzijds bloed direct vanuit de arteriën. Het veneuze bloed wordt dan direct aan de algemene circulatie afgegeven. Anatomische en fysiologische alsmede immunohistochemische studies (2), hebben echter aangetoond dat de neurohypofyse bestaande uit de eminentia media of infundibulum, infundibulaire stam en processus infundibularis, functioneel en anatomisch een uitloper van de hersenen is en arteriëel bloed ontvangt achtereenvolgens van de arteria hypofysealis superior (naar het infundibulum), uit de arteria hypofysealis media (naar de infundibulaire stam), en van de arteria hypofysealis inferior (naar de processus infundibularis). De eerste twee arteriën zijn takken van de arteria carotis interna, de laatste een tak van de arteria carotis externa. Deze arteriën voorzien met vele onderlinge anastomosen een externe capillaire plexus van bloed, en deze laatste vormt een uitgestrekt capillair bed door de hele neurohypofyse met eveneens verbindingen naar de hypothalamus. Deze capillaire plexus van de neurohypofyse heeft vele capillaire verbindingen met het capillaire systeem in de hypofysevoorkwab. Een directe arteriële bloedvoorziening is er niet. De portale venen, die de neurohypofyse (waaronder de eminentia media) en adenohipofyse verbinden, lijken een onderdeel te vormen van dit capillaire netwerk (2). Electronenmicroscopisch onderzoek heeft aangetoond, dat de vaten die als portale venen worden beschreven gevensterde endotheelcellen (fenestrated endothelium) bezitten en derhalve als capillairen moeten worden beschouwd (3). De efferente vaten bestaan uit enkele laterale venen, die direct bloed afgeven aan de sinus cavernosus. Het merendeel van het efferente bloed stroomt echter in Y-vormige hypofysevenen, die bloed ontvangen zowel uit de adenohipofyse als uit de pars intermedia en de

processus infundibularis van de neurohypofyse. Dit bloed wordt via het gemeenschappelijke deel van de vene aan de algemene circulatie afgegeven. Alleen de processus infundibularis van de neurohypofyse heeft veneuze verbindingen met de algemene circulatie, de overige delen van de neurohypofyse hebben dit niet. Er is een discrepantie tussen de capaciteit van aan- en afvoerende vaten van de hypofysevoorkwab (3). De verklaring hiervoor is, dat het capillaire netwerk tussen neuro- en adenohipofyse ook bloed afvoert van adenohipofyse naar neurohypofyse (3, 4). Oliver (4) vond hoge concentraties hypofysevoorkwabhormonen in het portale bloed, hetgeen zou kunnen wijzen op het bestaan van recirculatie naar de hypofysevoorkwab. ACTH (5), prolactine (6) en TSH (7) zijn aangetroffen in de hypothalamus en dit kan verklaard worden door de genoemde vascularisatie, maar ook door specifieke binding van deze hormonen vanuit de algemene circulatie. Naast de buitenste capillaire plexus bevindt zich in het infundibulum een binnenste capillaire plexus, die middels tanycyten, gespecialiseerde ependymale cellen, in verbinding staat met de derde ventrikel (8). Tot op heden werd altijd aangenomen dat de transportrichting van deze tanycyten van de hersenen, d.w.z. liquor cerebrospinalis, naar de hypofyse was. Er zijn echter aanwijzingen voor een transport in omgekeerde richting (2). Dit zou de aanwezigheid van verschillende hypofysehormonen in de liquor cerebrospinalis kunnen verklaren (2, 9). Het is ook niet ondenkbaar, dat de hormonen in de liquor worden gesecerneerd door de gevasculariseerde endotheelcellen van de portale vaten. Deze beschrijving toont de complexiteit van de hypofysevascularisatie aan. Regulatie van de locale delen van dit vaatsysteem, bijv. door autolocaal werkzame hormonen, zoals die in de hersenen wel eens is aangetoond, zou een rol kunnen spelen bij de hormoonproductie van de hypofysevoorkwab. Hiernaar is echter nog in het geheel geen onderzoek gedaan (2).

B. Hypofysevoorkwabhormonen.

De adenohipofyse bestaat uit drie delen, pars distalis (het grootste deel vormend), pars intermedia en pars tuberalis (een verzameling secernerende cellen die de hypofyse-steel tot aan de hypothalamus bedekt).

In de pars distalis worden o.a. de zes bekende hypofysehormonen geproduceerd, t.w.: het luteïniserend hormoon (LH), het follikel stimulerend hormoon (FSH), het thyroïd stimulerend hormoon (TSH), het prolactine (PRL), het groeihormoon (GH) en het adreno-corticotrope

hormoon (ACTH). Met verschillende kleurtechnieken heeft men in het verleden getracht deze cellen te onderscheiden en men vond licht-microscopisch acidofiele, basofiele en chromofobe cellen, die men met andere kleurtechnieken weer verder kon onder verdelen (10). Deze verdeling blijkt in de praktijk echter niet te voldoen. Met immunohistologische kleurtechnieken was een correlatie tussen de genoemde kleurindeling en hormoonproductie niet altijd te vinden (11). Bovendien spelen fixatietechniek en kleurmethode een rol bij al of niet aankleuren van de preparaten (12). Het identificeren van hypofysecellen op grond van elektronenmicroscopie, waarbij o.a. gekeken wordt naar de grootte van de granula (13) is zeer onbetrouwbaar i.v.m. de aanzienlijke overlap in grootte van de granula tussen de cellen onderling (14).

Iedere hypofysecel produceert één hormoon (16) m.u.v. de gonadotrofinen (LH en FSH), die volgens Phifer door één cel worden geproduceerd (15) en ACTH en lipotrofine (beta LPH), die eveneens door een en dezelfde cel worden geproduceerd (16).

LH, FSH, TSH.

LH, FSH en TSH zijn glycoproteïnen. Het eiwitgedeelte van deze hormonen bestaat uit een alpha-keten, die voor alle drie nagenoeg gelijk is en een beta-keten, die specifiek voor één hormoon is. Beide ketens zijn door non-covalente bindingen gekoppeld. Alpha- en beta-ketens afzonderlijk zijn biologisch inactief. Biologische activiteit wordt door de beta-keten bepaald. Het molecuulgewicht van TSH bedraagt ± 28000 . De structuurformules voor beide ketens van het TSH zijn volledig bekend (18).

Onder normale omstandigheden wordt naast TSH ook een geringe hoeveelheid beta-TSH geproduceerd (17). Door TSH producerende hypofysetumoren worden eveneens losse alpha-ketens geproduceerd (19). Vrije alpha- en beta-ketens worden geproduceerd bij patiënten met primaire hypothyreoidie, na stimulatie met TRH (20). Tijdens thyroxine medicatie en dexamethason medicatie is deze alpha- en beta-ketenproductie onderdrukt (19). De vrije TSH ketens zijn niet afkomstig van TSH splitsing in de periferie, maar worden direct door de hypofyse geproduceerd en gesecerneerd (21). Postmenopauzale vrouwen hebben niet alleen verhoogde LH- en FSH-spiegels, maar ook verhoogde beta- en alpha-ketens. Dit kan worden gesupprimeerd d.m.v. oestrogenen (22).

ACTH en gerelateerde peptiden.

ACTH en beta LPH zijn polypeptiden, die afkomstig zijn van een prohormoon. Dit prohormoon is een glycoproteïne met een molecuulgewicht van ± 30.000 (23). Onlangs slaagde Nakanishi er zelfs in bij het rund de DNA-code voor het precursor messenger RNA van dit glycoproteïne op te helderen (24). Op grond van de codering meent hij, dat er nog een melanotroopachtige stof in de precursor moet zijn. Hij noemt dit het gamma-MSH.

Het ACTH bestaat uit 39 aminozuren. De aminozurenvолgorde 1 t/m 13 (N-terminal) komt overeen met het alpha-MSH. De volgorde 18 t/m 39 (de C-terminal van het ACTH) vormt het CLIP (corticotrophinlike intermediate lobe peptide), dat aanvankelijk bij ratten en varkens in de pars intermedia werd aangetoond (25). Tijdens de zwangerschap en gedurende de foetale periode worden beide terminals bij de mens gevonden (26). Het is mogelijk dat het ACTH dan voor beide als prohormoon fungeert.

Recent werd door Li in menselijke hypofysen het corticotrophin inhibiting peptide (CIP) ontdekt; overeenkomend met het ACTH 7-38. Deze stof blijkt bij ratten de bijnierstimulerende werking van ACTH te remmen (27). De stof heeft een geringe melanotrope werking. De N-terminal 1-19 van het ACTH bezit de volledige biologische activiteit van het 1-39 ACTH.

Het beta-lipotrofine (beta-LPH) is een polypeptide bestaande uit 91 aminozuren en werd in 1965 door Li bij schapen ontdekt (28), later werd het ook bij mensen aangetoond (29). Hoewel Li dacht dat het een rol bij het vetmetabolisme speelt, blijkt deze slechts zeer gering te zijn. De daarop volgende jaren werden vele peptiden gevonden met aminozuurvolgorden, die het beta-LPH in zijn peptidestructuur bleek te herbergen en waarvan een aantal een opiaatachtige werking hebben. De opiaatachtigen beginnen alle met een N-terminal LPH 61-65. Het LPH 61-65 werd het met-enkephalin genoemd. Daarnaast werd in varkens- en runderhersenen het leu-enkephalin geïdentificeerd (71). Bij deze laatste is het methionine van het met-enkephalin vervangen door het leucine. Het LPH 61-91 werd het beta-endorphin. Dit peptide heeft de sterkste opiaatachtige werking (23). Het LPH 61-75 (alpha-endorphin) en het LPH 61-77 (gamma-endorphin) zijn mogelijk stoffen die bij extractie door proteolyse ontstaan (30). Een recente publicatie maakt echter melding van het bestaan van een enzymstelsel in de zenuwuiteinden van rattenneuronen, die in staat zijn beta-endorphin te splitsen in alpha-endorphin, de-tyrosine alpha-endorphin, gamma-

endorphin en de-tyrosine gamma-endorphin (103). Deze stoffen hebben tegengestelde werkingen (103), zodat zij een evenwicht kunnen handhaven. Men kent ook het delta-endorphin (LPH 61-87). Het gamma-LPH (LPH 1-58) werd eerst bij schapen, later ook bij mensen gevonden (29). Het reeds langer bekende beta-MSH is het LPH 37-58. Bloomfield (1974) meende dat het normaal niet bij de mens voorkomt, maar dat m.b.v. de radio-immunoassay (RIA) voor het beta-MSH in werkelijkheid het gamma-LPH en beta-LPH wordt gemeten (31). Een specifieke RIA voor beta-LPH (N-terminal 1-36) werd door Jeffcoate (32) ontwikkeld. Deze heeft geen kruisreactie met het beta-MSH. Hij vond op molaire basis een 1 : 1 correlatie tussen beta-LPH en ACTH, zowel bij normale personen als bij patienten met de ziekte van Cushing, het syndroom van Nelson en het ectopisch ACTH syndroom. Er waren echter enkele uitzonderingen bij deze ziekten; waarschijnlijk is dit te wijten aan een abnormaal ACTH en/of LPH peptide. Na het geven van corticosteroiden, insuline en vasopressine bleef de correlatie tussen LPH en ACTH bestaan (33).

Concluderend lijkt het erop dat het ACTH en beta-LPH afkomstig zijn van een glycoproteïne prohormoon en dus uit dezelfde cel komen. Op hun beurt zijn zij weer een prohormoon voor andere peptiden, waarvan een aantal mogelijk weer artefacten zijn (het beta-MSH) of alleen tijdens de foetale ontwikkeling aanwezig zijn (alpha-MSH en het CLIP). Hoe de regulering van deze stoffen tot stand komt is onbekend, evenals welke enzymen verantwoordelijk zijn voor de splitsing van de peptideketens. Riotta vond na stimulatie geen correlatie tussen beta-endorphin stijging enerzijds en ACTH en beta-LPH stijging anderzijds (34). Guillemain vond deze relatie daarentegen wel (35).

Uit het voorafgaande blijkt dat er twee systemen bestaan van stoffen met een opiaatachtige werking: het enkephaline systeem, dat uit pentapeptiden bestaat en een groep met een veel langere aminozuurketen, waarvan beta-endorphin de belangrijkste is (238). Enkephalinen worden aangetroffen in de hersenen, in de hypothalamus, in de neurohypofyse, in de tractus digestivus en in het bijnierring (71). De concentratie in de adenohipofyse is te verwaarlozen (71). Zeer recent slaagde men erin het met-enkephalin in het menselijke plasma te meten. Er was geen dagritme en de synthese lijkt dan ook los te staan van het LPH, ACTH en endorphin (345). Er zijn aanwijzingen, dat de enkephalinen door middel van axo-axonale verbindingen of via het omgevende weefsel de release van neuropeptiden in de neurohypofyse remmen (74). Ze lijken derhalve een neurotransmitter-

rol te vervullen en mogelijk worden ze in cerebrale neuronen gesynthetiseerd (71). Toch zijn d.m.v. immunohistochemische methoden bij ratten en varkens enkephalinen in de lamina externa van de eminentia media, in de ACTH cellen (niet op de membraan), in de TSH cellen en in de gonadotrope cellen gevonden (75). Dit is een aanwijzing voor een direct effect op de cellen van de hypofyse voorkwab. Endorphinen worden wel in de adenohipofyse aangetroffen, maar ook in de hersenen (71). De mogelijkheid bestaat dat endorphinen adenohipofysespecifiek zijn, in tegenstelling tot de enkephalinen (71). Endogene opiaten stimuleren de release van GH en PRL (39, 75). Het aangrijpingspunt ligt hier waarschijnlijk boven het niveau van de hypofysecel (door remming van de release van somatostatine?) (75). Ze remmen voorts de LH, FSH en TSH produktie (74, 75). Endogene opiaten oefenen een tonische remming op de oxytocinerelease in de achterkwab uit (74) en stimuleren het vasopressine (38, 73). De endogene opiaten hebben niet alleen een analgetisch effect. Ze werken op het gedrag en vervullen een rol bij psychiatrische ziektebeelden (36, 37). Zodra het samenspel van deze stoffen verstoord wordt, ontstaan gedragsstoornissen (72, 103).

GH.

GH is een polypeptide van 190 aminozuren. De structuurformule is geheel bekend. Het molecuulgewicht bedraagt 21.500. Met behulp van Sephadex gelfiltratie blijkt het immunologisch gemeten GH van plasma en hypofyse heterogeen te zijn, zowel wat betreft molecuulgrootte als bioactiviteit (233, 234). Men onderscheidt het „pre-big”, „big-” en „little” groeihormoon. Dit laatste vormt verreweg het grootste deel in het plasma en heeft een grotere bioactiviteit. Bij acromegalen is het relatieve aandeel van het „little” GH hoger (234). Baumann onderscheidt GH in groepen B, C, D en E. Deze worden verkregen door andere isolatieprocedures. De menselijke hypofyse bevat meer B, dat minder bioactief is dan D en E. Dit GH groep B kan door proteolyse in vitro in D en E worden omgezet. Hij meent dan ook dat het GH groep B een prohormoon is (235). Anderen menen echter dat het eerder een soort bijproduct is van de hypofyse op grond van het feit, dat „big” GH d.m.v. reducerende stoffen die covalente bindingen verbreken, kan worden omgezet in de „little” vorm (236).

PRL

PRL is eveneens een polypeptide. Het heeft grote chemische en biologische overeenkomst met het GH en dit is ook de reden, dat het bestaan ervan pas in 1970 werd aangetoond. Het bestaat uit 198 aminozuren (40), het molecuulgewicht bedraagt 25.000. Ook van PRL zijn met behulp van chromatografie over Sephadex gelfilters „big-big”-, „big”- en „little”-vormen gevonden in zowel serum als hypofyse. Na reductie met 0.5% mercapto-ethanol wordt de „big”vorm geheel omgezet in het monomeer „little” PRL. Dit wijst op het bestaan van interpolypeptide disulfide bruggen. Het lijkt daarom niet een echt prohormoon te zijn (41). Het zelfde gebeurt na vriezen en ontdooien van het serum. Dat het „big” PRL eerder een post synthetisch produkt of derivaat is, bestaande uit 2 monomeren verbonden door disulfide bruggen, wordt ook door andere schrijvers bevestigd (42). Bij lacterende vrouwen, na toediening van TRH, en bij hypofysetumoren neemt de concentratie van „big” PRL toe (41). In de hypofyse is de hoeveelheid PRL $\pm 1/100$ van die van het GH.

C. Releasing hormonen.

FSH, TSH en ACTH onderscheiden zich van prolactine en groeihormoon in die zin, dat eerstgenoemden duidelijke targetorganen hebben, die op hun beurt hormonen produceren, die een negatieve terugkoppeling kunnen uitoefenen op de hypofysecel en zo de produktie van hypofysehormoon kunnen remmen. Een dergelijke negatieve terugkoppeling voor prolactine en groeihormoon is niet bekend; er zijn echter naast de releasing hormonen ook inhibiting hormonen. Bovendien zijn er aanwijzingen, dat PRL en GH zelf een remmende invloed uitoefenen op de hypothalamus (short feed back mechanisme, zie later).

Van de aanvankelijk veronderstelde releasing en inhibiting hormonen zijn door de researchgroepen van Guillemin en Schally de laatste vijftien jaar het thyreotrophin releasing hormone (TRH) (44), het gonadotrophin releasing hormone (LH-RH) (45) en het groeihormoon inhibiting hormone (GH-IH of somatostatine) (46) ontdekt en gesynthetiseerd. Het TRH is een tripeptide: pyro-GLU-HIS-PRO-NH₂. Het LH-RH is een decapeptide: pyro-GLU-HIS-TRP-SER-TYR-GLY-LEU-ARG-PRO-GLY-NH₂. Het somatostatine is een tetradecapeptide: H-ALA-GLY-CYS-LYS-ASN-PHE-PHE-TRP-LYS-THR-PHE-THR-SER-CYS-OH. Men onderscheidt van het somatostatine een lineaire en cyclische vorm, waarbij de twee cysteinen

al dan niet via reductie-oxydatie gekoppeld zijn (46). De twee vormen lijken gemakkelijk in elkaar over te gaan. De groeihormoon release remmende werking van de twee vormen is gelijk, hoewel niet uitgesloten kan worden, dat de gereduceerde vorm onmiddellijk in het bloed wordt geoxideerd (47). Naast de aanwezigheid van de hormonen TRH, LH-RH en het somatostatine veronderstelt men het bestaan van de volgende nog niet gekarakteriseerde factoren: groeihormoon releasing factor (GRF), prolactin releasing factor (PRF), prolactin inhibiting factor (PIF), corticotrophin releasing factor (CRF), melanotrophin releasing factor (MRF) en melanotrophin inhibiting factor (MIF).

Releasing hormonen worden in de hypothalamus geproduceerd in zgn. peptiderge neuronen. Dit zijn neuronen, die na isolatie in staat zijn zelfstandig te functioneren. Ze zijn gelokaliseerd in het zgn. hypofyseotrope gebied (bestaande uit nucleus arcuatus en gebieden in de periventriculaire hypothalamus) (48). Ze vervullen een brugfunctie tussen de hersenen en het endocriene systeem. Hun axonen vormen de tractus tubero-infundibularis. Deze tractus eindigt hetzij in de buitenste laag van de eminentia media, alwaar peptiden worden opgeslagen en uitgestort in de primaire portale plexus ofwel in de pars distalis van de neurohypofyse. Men neemt aan dat het hypofyseotrope gebied de basale secretie van neuro- en adenohipofyse regelt en dat een hoger niveau, gelegen zowel in de hypothalamus als daarbuiten stimulerende en remmende invloeden uitoefent op dit hypofyseotrope gebied. De prikkels voor dit hogere centrum komen zowel uit het organisme zelf als uit de omgeving en omvatten neurale (bijv. zintuigelijke, fysische, emotionele en aan dagritme gerelateerde) prikkels, invloeden via de liquor cerebrospinalis (hormonen en ionen) en invloeden via het vaatstelsel (hormonen, glucose, aminozuren, temperatuur, osmotische druk, enz.). De beïnvloeding uit het hogere centrum vindt plaats door neurotransmitters (zie onder neurotransmitters).

Thyreotrophin releasing hormone (TRH).

TRH wordt waarschijnlijk niet via een prohormoon door ribosomen, maar door een niet ribosomaal enzymatisch proces geproduceerd (56). De laatste tijd is komen vast te staan, dat TRH niet alleen in de hypothalamus voorkomt. Het is eveneens aangetroffen in de cortex, de hersenstam en het ruggemerg (49, 50), tesamen \pm 70-80% van het totale hersen TRH! De meeste schrijvers menen dat het TRH op al deze plaatsen wordt gevormd

(51, 52). Daar er ook collaterale axonen zijn gevonden van de tubero-infundibulaire peptiderge neuronen is het mogelijk, dat de extrahypothalamische TRH productie onder controle van de hypothalamus staat (53). Recent werd TRH in de placenta aangetroffen (54) en in de pancreas (149).

De halfwaardetijd van TRH is 4.16 min. TRH wordt in plasma en in de hersenen (niet in de liquor) snel afgebroken, waarschijnlijk door enzymen. Aanvankelijk meende men, dat alleen deamidatie van de C-terminal plaatsvond, later bleek dat ook peptidasen werkzaam zijn, die het peptide afbreken (55).

Exogeen TRH stimuleert de secretie en de synthese van TSH in de hypofyse op dosisafhankelijke wijze. Sluiter vermeldt in zijn dissertatie een minimum effectieve dosis van 10 μ g per i.v. injectie, de maximale respons wordt na 200-400 μ g TRH bereikt (135). Het effect na i.v. toediening treedt al na \pm 2-5 min. op, bereikt een maximum na 20 min. en daalt vervolgens na 2 à 3 uur tot de uitgangswaarde. Vrouwen hebben een hogere TSH-respons dan mannen (58) en de respons in de follikulaire fase is hoger dan in de luteale fase (59). Sawin vond geen verschil in respons tijdens de cyclus (60). Hij vond wel een correlatie tussen de hoogte van de basale spiegel en de hoogte van de respons. Oestrogenen, toegediend aan mannen deden de TSH-respons stijgen zonder de basale spiegel te veranderen (57). Het gebruik van orale anticonceptiva verhoogt de basale spiegel en de TSH respons (133).

TRH stimuleert ook PRL. De minimale dosis TRH voor respons is voor PRL gelijk aan die voor TSH (57). De PRL respons op TRH is vlg Reymond hoger rondom de ovulatie (61) en in de luteale fase (62). Anderen vinden dit niet (60, 63). Sawin keek naar de intra-individuele variabiliteit tijdens dezelfde fase van de cyclus en hij nam aanzienlijke verschillen waar (60). McNeilly vond geen verschil in de PRL respons op de 4e en 24e dag van de cyclus (63). TRH is niet de enige stimulator voor PRL. Tijdens het zogen n.l. gaat het PRL omhoog zonder dat het TSH meestijgt (57).

TRH geeft een FSH stijging van 50% bij mannen als het gegeven wordt d.m.v. een continue infusie, terwijl dan het LH gelijk blijft (64, 65). Deze respons verdwijnt na het geven van oestrogenen. Bij vrouwen stijgt het LH, zowel tijdens de folliculaire fase als tijdens de luteale fase (66). Franchimont vindt alleen een stijging van het LH in de mid-cyclus (67).

TRH heeft bij normale proefpersonen onder basale omstandigheden geen invloed op de GH spiegel (68). Wel remt TRH per infuus de GH respons na toediening van stimulerende stoffen als insuline, arginine (69)

en dopamine (70). Dit geldt ook voor de stijging, die optreedt tijdens de slaap (71). Deze laatste bevinding wordt niet door Schwinn bevestigd (72). TRH in farmacologische doses lijkt dus bij normale personen een remmende invloed op de gestimuleerde GH productie te hebben. Toediening van TRH heeft geen invloed op de cortisolspiegel (68). Onder pathologische omstandigheden kan er wel een ACTH stijging optreden (zie later).

Waarschijnlijk heeft TRH niet alleen invloed op de afgifte van hypofysehormonen. Er zijn publicaties die melding maken van een gunstige invloed van het TRH bij de behandeling van depressies en schizofrenie (239). Dit kon door andere auteurs echter niet bevestigd worden (239). Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat het wel veranderingen kan geven in het EEG en van invloed kan zijn op het leervermogen (239).

Gonadotrophin releasing hormone (LH-RH).

Het LH-RH wordt in de hypothalamus aangetroffen in peptiderge neuronen (78). Deze neuronen zijn gelegen in het gebied boven het chiasma opticum en in het gebied van de nucleus arcuatus. Hun axonen lopen naar de eminentia media, alwaar in de uiteinden de grootste concentratie LH-RH bevattende granula wordt aangetroffen. Daarnaast zijn neurale uitlopers gevonden in het organum vasculosum gelegen voor het gebied boven het chiasma opticum. Dit gebied bestaat uit ependymale cellen, die de derde ventrikel bekleden. Het is denkbaar, dat LH-RH hier in de ventrikel wordt gesecerneerd om vervolgens in de eminentia media weer door de eerder genoemde tancyten te worden geresorbeerd vanuit de liquor.

LH-RH bewerkstelligt zowel een release van LH als FSH door de hypofysecel. Daar er onder verschillende omstandigheden een dissociatie tussen LH en FSH release kan optreden, is wel verondersteld, dat er zowel een FSH-releasing hormone als wel een LH-releasing hormone zou bestaan (79). Men heeft deze twee hormonen echter nooit afzonderlijk kunnen isoleren (80). In de hypothalamus van ratten zijn peptidasen aangetoond, die in staat zijn LH-RH te inaktiveren (246), waarschijnlijk door splitsing van aminozuurverbindingen in de C-terminal (246, 247). Hierdoor ontstaan produkten met geen of verminderde LH-RH aktiviteit (247) en mogelijk ook produkten met wel LH maar geen FSH stimulerende aktiviteit (248).

Buiten de hypothalamus is het LH-RH ook aangetroffen (50). Men heeft vastgesteld, dat LH-RH-toediening bij geovariëctomeerde ratten het seksuele

gedrag beïnvloedt (78). Bij gehypofysectomeerde ratten is er een direkt-remmende werking op de testisfunctie aangetoond (105).

Men heeft door het afnemen van portaal bloed durante operatione, waarbij bloed om de 10 minuten werd afgenomen, kunnen vaststellen dat het endogene LH-RH ritmisch wordt afgegeven (100). Dit verklaart dan ook de pieken, die LH en FSH vertonen in een frequentie van 3 per 6 uur (101), en die pas na de puberteit voor het eerst gaan optreden. Deze pieken lijken nodig te zijn om de gevoeligheid van de hypofyse voor LH-RH te bewaren; bij apen waarbij men laesies aanbracht in de hypothalamus, bleek er een normale LH en FSH produktie te blijven bestaan indien men de LH-RH in stoten toediende, doch de LH en FSH produktie nam af zodra de spiegels van LH-RH constant werden gehouden (102). Men verklaart dit door het afnemen van het aantal receptoren op de hypofysecel (102).

De halfwaardetijd van LH-RH bedraagt 2-4 min., gevolgd door een tweede fase waarin de halfwaardetijd 20-30 min. bedraagt. Het wordt in plasma maar ook in organen als hersenen, lever, nieren, ovarium en testis afgebroken door endopeptidasen (80, 81).

Snoep vermeldt in zijn dissertatie een minimaal effectieve intraveneuze dosis LH-RH: 3-10 μ g voor de LH respons; 25-30 μ g voor de FSH respons (82). Er is een dosis-respons relatie voor de LH respons tussen de 10 en 150 μ g LH-RH, terwijl deze dosis-respons relatie voor het FSH niet duidelijk werd aangetoond (82). De maximale respons voor het LH én FSH wordt met een bolus van 100 en 150 μ g i.v. bereikt. Het FSH stijgt langzamer en minder hoog dan het LH, behalve bij pre-pubers en primaire hypogonadisten. De maximum stijging voor LH wordt bereikt na 25-30 min., de hoogste FSH stijging tussen de 20 en 120 min. Het LH daalt vervolgens na 2-4 uur tot de uitgangswaarde, het FSH binnen 6 uur (82). Al deze waarnemingen betreffen mannen.

Er is een positieve correlatie tussen de basale LH en FSH spiegel en de hoogte van de LH-FSH respons na LH-RH (83). Er bestaat voorts een z.g.n. self-priming effect op LH-RH, d.w.z. de respons op kort op elkaar volgende LH-RH injecties neemt toe (78). De hoogste respons treedt op bij een tweede injectie na 60 min. Deze respons is hoger dan injecties gegeven vóór en ná deze 60 min. (84, 85). Dit is waarschijnlijk te wijten aan een nieuwe LH-FSH synthese, op gang gebracht door de eerste injectie. Als na 360 min. een 2e injectie wordt gegeven, treedt geen grotere respons op dan na de eerste injectie, waarschijnlijk is er dan een evenwicht tussen synthese enerzijds en afbraak (toename lysosomen) in de cel en de release anderzijds opge-

treten (84, 85). In de mid-cyclische fase bij de vrouw is het self-priming effect groter dan in de luteale fase en deze is weer hoger dan in de folliculaire fase (85). Naast het interval wordt de hoogte van de respons op de tweede injectie ook bepaald door de dosis van de eerste injectie (86). Electronenmicroscopisch onderzoek van hypofyseweefsel verkregen op verschillende tijdstippen na herhaalde injecties, toonde een toename van het aantal granula in de hypofysecel, boven de uitgangswaarden na 1-2 uur, en na 120 minuten nam het aantal granula weer af tot de uitgangswaarde terwijl er een toename van het aantal lysosomen werd waargenomen (87). Deze waarnemingen lijken ook een verklaring te zijn voor het bifasisch beloop van de LH-spiegels tijdens LH-RH-infusies, dat ondermeer door De Lange werd gevonden (251). Hierbij treedt een tweede stijging op na 120 min. tot het einde van de infusie na vier uur. FSH daarentegen stijgt tijdens infusie voortdurend en geleidelijk (87, 88). Gezien de bovengenoemde electronenmicroscopische waarnemingen lijkt een denovosynthese als verklaring voor het bifasische beloop meer plausibel dan het wel verondersteld bestaan van twee pools LH en FSH (86 en 88). Bovengenoemd self-priming effect van LH-RH speelt o.m. ook een rol bij de scherpe stijging van de FSH- en LH-spiegels tijdens de mid-cyclus bij de vrouw. Deze stijging komt voorts tot stand door het bestaan van een positieve feed-back door oestrogenen en progestagenen op het LH-RH (90). Ter verklaring hiervoor wordt nader ingegaan op het bestaan van een negatief en positief feed-back mechanisme op de LH en FSH productie.

Zowel bij de man als bij de vrouw bestaat een permanente negatieve feed-back door resp. testosteron en zijn metabolieten (91) en oestrogenen (92) op de LH- en FSH productie op hypofyse en hypothalamus niveau. Er is een positieve correlatie gevonden tussen de exogeen toegediende oestrogenen en de eerder genoemde peptidase activiteit in de hypothalamus (249). Na castratie en in de menopauze worden verhoogde basale LH en FSH waarden gevonden. Bij de man kunnen oestrogenen ook een negatieve feed-back op de LH-productie uitoefenen (94). Voorts is voor de suppressie van FSH mogelijk, naast het testosteron, waarvan farmacologische doseringen nodig zijn, ook het zgn. inhibin verantwoordelijk, een polypeptide aanwezig in de spermavloeistof geproduceerd door de tubuli testicularis (95). Recent werd uit folliculaire vloeistoffen van de ovaria bij varkens een verwante stof gevonden, die wel het FSH en niet het LH onderdrukt (96). Progesteron heeft slechts zeer geringe negatieve feed-back eigenschappen op het LH bij de vrouw. Langdurig toegediend progesteron onderdrukt de LH-stijging, die

midcyclisch optreedt (93). De negatieve feed-back in de hypothalamus wordt waarschijnlijk uitgeoefend in het gebied van de nucleus arcuatus (78).

Naast deze negatieve feed-back bestaat er een positieve feed-back door oestrogenen en progestagenen (82). Deze positieve feed-back bestaat vooral in de puberteit (97) en speelt een rol bij de mid-cyclische LH-stijging (93, 78). Tegen het einde van de folliculaire periode stijgen de oestrogenen- en progestagenen-spiegels en men constateerde, dat exogeen toegediende oestrogenen de LH-spiegels, na een aanvankelijke suppressie, na 32 uur deden stijgen (bifasisch beloop) (93). Het is niet duidelijk of deze positieve feed-back in de mid-cyclus nu het gevolg is van het oplopen van de oestrogeenspiegel of het gevolg van de weer dalende oestrogeenspiegels (93). Progesteron, indien midcyclisch gegeven, kan een LH-stijging induceren, daarnaast kan het in de mid-folliculaire fase ook een LH-stijging geven, mits de patienten zijn voorbehandeld met oestrogenen (92). Voor het goed functioneren van een positieve feed-back is bij de vrouw dus een nauw samenspel nodig tussen oestrogenen en progestagenen (240). Ten aanzien van de plaats waar zich deze positieve feed-back in de hypothalamus afspeelt, wordt gedacht aan het gebied boven het chiasma opticum (78). Om te bewijzen dat er inderdaad een positieve feed-back op het LH-RH wordt uitgeoefend, zou men in de ovulatoire periode een LH-RH stijging moeten waarnemen. Dit is echter moeilijk na te gaan i.v.m. de haast onmeetbaar lage perifere LH-RH spiegels. Er zijn t.a.v. de spiegels in deze periode enkele publicaties die wél een verhoging vermelden (93).

Het self-priming effect van LH-RH op de hypofysecel en de positieve feed-back van de oestrogenen op hypothalaam niveau zijn verantwoordelijk voor de LH stijging in de ovulatoire periode. Ten gevolge van de oestrogenen treedt in deze periode een grotere gevoeligheid op van de hypofyse voor (exogeen) LH-RH. Immers, na oestrogeentoediening treedt in eerste instantie (door de negatieve feed-back) een verlaagde respons op exogeen LH-RH op, na 44 uur gevolgd door een verhoogde respons (door de positieve feed-back en het self-priming effect van verhoogde endogene LH-RH spiegels) (93). Daarnaast is waargenomen dat de LH en FSH respons op LH-RH, na het geven van progesteron, op de 10e of 12e dag toeneemt (98). T.a.v. de LH en FSH respons op exogeen toegediend LH-RH bij de vrouw kan gezegd worden, dat er een aanzienlijke individuele variatie bestaat; de grootste respons treedt pre-ovulatoir op, deze is minder sterk in de luteale fase en het laagst in de folliculaire fase (93, 99). De individuele hoogte is afhankelijk van de oestrogeen- en progesteronspiegels. T.a.v. de ratio van de

LH t.o.v. de FSH-respons gedurende 24-uurs infusies met LH-RH, heeft Jewelenitz vastgesteld dat deze in de vroeg-folliculaire en vroeg-luteale fase kleiner is dan 1, m.a.w. er wordt meer FSH dan LH afgegeven gedurende deze infusies. Daar tegenover wordt laat-folliculair en laat-luteaal alsmede midcyclisch een ratio van groter dan 1 gevonden (104).

Het LH-RH heeft geen invloed op de basale prolactinespiegels, althans bij normale mannen; ook niet na voorbehandeling met oestrogenen en progestagenen (106). Robyn meende daarentegen wél een heel geringe stijging te hebben opgemerkt 30 min. na het geven van LH-RH, nadat tevoren testosteron was toegediend. Hij meent echter dat deze prolactine-stijging geen fysiologische betekenis heeft (107). Er is geen groeihormoon-respons bij normale mannen (107, 108), ook geen TSH- en ACTH-respons (107, 108).

Somatostatine of groeihormoon releasing inhibiting hormone (GHIH)

In de hypothalamus wordt het somatostatine voor het grootste deel aangetroffen in de lamina externa van de eminentia media, maar daarnaast in het organum vasculosum lamina terminalis, de nucleus arcuatus, de nucleus ventro-medialis en de nucleus supra-chiasmaticus (51). Bovendien is het in andere delen van het cerebrum en in het ruggemerg aangetroffen (51). Men heeft kunnen vaststellen, dat de neuronen gelegen in de periventriculaire nucleï axonen hebben, die naar de eminentia media lopen en zo invloed uitoefenen op de hypofysevoorkwab (51). Somatostatine komt ook buiten het centraal zenuwstelsel voor met name in de delta cellen van de pancreas en de mucosa van maag en darm. Gezien de korte halfwaardetijd van somatostatine (minder dan 4 min.) (112), lijkt het onwaarschijnlijk dat dit somatostatine uit de hypothalamus afkomstig is (36). Patel isoleerde twee immunoreactieve vormen van het somatostatine, één overeenkomend met het synthetische produkt en een grotere vorm, mogelijk een prohormoon (113).

Het blijkt nu dat het somatostatine vele uiteenlopende werkingen heeft. Het remt de afgifte van gastrine, met als gevolg verminderde maagzuur-secretie, de afgifte van glucagon en insuline (36). Het veroorzaakt bij normalen een geringe daling van de bloedsuiker, maar ook een verminderde glucose-utilisatie (141). Voorts remt het de afgifte van secretine, van het vaso-active inhibiting peptide (VIP) en van het renine (109). Bovendien heeft onderzoek van bijschildklierweefsel in vitro aangetoond, dat

toediening van antiserum tegen somatostatine de afgifte van parathormoon deed stijgen; dit suggereert een lokale produktie van somatostatine (120). In 1975 werd melding gemaakt van grote sterfte van apen tengevolge van bloedingen na toediening van somatostatine (109). De gestoorde trombocyten-aggregatie en daling van het trombocyten-getal, die hierbij werden waargenomen, lijken klinisch niet belangrijk (121). Tenslotte is van somatostatine ook vermeld, dat het de bloeddoorstroming van het splanchnicus gebied zou verlagen (110).

Daar somatostatine kortwerkend is en i.v. gegeven wordt, is het voor therapeutische doeleinden (nog) niet bruikbaar. Zeer recent werd echter een langwerkend (± 24 uur) insuline en glucagon verlagend somatostatine analoog beschreven (111). Voor de suppressie van groeihormoon en insuline bestaat bij toediening van somatostatine een dosis respons relatie (114). De minimum i.v. bolusinjectie voor het verkrijgen van een daling van groeihormoon en insuline bedraagt $5 \mu\text{g}$ (114). Leblanc vond reeds een daling van insuline en glucagon na $1 \mu\text{g}$ (123). De maximale respons voor groeihormoon werd met $50 \mu\text{g}$ als bolus reeds bereikt, waarbij een daling van 30% van de basale groeihormoonspiegel werd gezien (114). Er was wel een krachtiger rebound groeihormoonstijging bij toenemende dosering (114). Leblanc daarentegen vond voor insuline en glucagon géén dosis-respons relatie (123). Tijdens infusietesten werd m.b.t. GH dosis-respons relatie waargenomen; het maximale effect op het GH werd bereikt bij $100 \mu\text{g}$ somatostatine over een periode van 75 min., d.w.z. $1.3 \mu\text{g}/\text{min.}$ (115). Vijfentwintig μg over 75 min. ($0.33 \mu\text{g}/\text{min.}$) was de minimale dosering per infuus waarbij nog effect werd gezien (115). Naarmate de infusie langer duurt, treedt een verdere groeihormoondaling op (115). Christensen vond tijdens een infuus met $3000 \mu\text{g}$ gedurende twee uur gegeven, een maximale daling van 65% van de uitgangswaarde (114). Een volledige normalisatie van het groeihormoon wordt na langdurige infusie (28 uur), soms wel, soms niet bereikt, afhankelijk van de uitgangswaarde van het groeihormoon (116, 115).

De groeihormoonstijging na toediening van insuline (117), L-dopa en arginine (118) en de fysiologische stijging tijdens slaap (119), worden door somatostatine geremd. Er is geen invloed op de niet-gestimuleerde basale groeihormoonspiegel, als deze 2-4 ng/ml bedraagt (118). Ook op de basale spiegel van het prolactine, TSH, LH, FSH is geen invloed van het somatostatine waarneembaar (118). Wél wordt de stijging van het TSH, die 's nachts fysiologisch optreedt, geremd (124). Het remt de TSH-release, die

optreedt na toediening van TRH, maar niet de prolactinstijging. Ook hier verloopt de TSH- en PRL-afgifte niet parallel onder toediening van TRH (122) (zie ook onder TRH). Evenmin wordt de prolactinstijging na toediening van arginine geremd (118). Een fysiologische FSH-stijging bij mannen na toediening van TRH wordt geremd, maar niet de FSH en LH stijging na het geven van LH-RH (116). De ACTH-spiegels worden door somatostatine niet beïnvloed, ook niet hun stijging tijdens hypoglykemie (117).

Concluderend beïnvloedt toediening van somatostatine de TSH- en groeihormoonregulatie; de FSH regulatie wordt eveneens, overigens nauwelijks waarneembaar, beïnvloed.

Blijkens de lokalisatie (ook extra-hypothalaam) en de invloeden op de psyche (TRH zou o.a. een rol spelen bij psychische depressies), het gedrag en de tractus digestivus, lijkt de rol van de neurohormonen verder te reiken dan de release van hypofysehormonen alleen. De mening vat steeds meer post, dat ze een neurotransmitter-rol vervullen in het lichaam en produkten zijn van het zgn. APUD-systeem (amine precursor uptake and decarboxylation), dat voor het eerst door Pearse geformuleerd is. Dit APUD-systeem bestaat uit neuronen en een aantal endocriene cellen, die polypeptiden produceren en afkomstig zijn uit de embryonaal aanwezige neurale lijst (125, 126). Tot dit systeem moeten dan eigenlijk ook gerekend worden de hypofyse voor- en achterkwab (126). Alle hypofysevoorkwabhormonen, behalve het nog niet bestudeerde LH en FSH, alsmede vasopressine en oxytocine, zijn in het centraal zenuwstelsel aangetroffen; het is echter nog niet duidelijk of ze lokaal in het centraal zenuwstelsel worden geproduceerd of uit de hypofyse komen (126). Het is mogelijk, dat zij cerebrale functies moduleren: vasopressine lijkt een rol te spelen bij het geheugen, de rol van ACTH en zijn afgeleide hormonen op het centraal zenuwstelsel werd reeds onder het hoofdstuk ACTH besproken, prolactine kan invloed hebben op de potentie zowel bij verlaagde als bij normale testosteronspiegels (126).

Releasing factors.

Groeihormoon releasing factor (GRF).

TRH heeft onder bepaalde pathologische omstandigheden een groeihormoonsecretie bevorderend effect (zie later in dit hoofdstuk); ook

ADH, alpha-MSH en glucagon hebben een dergelijk effect (127). De specifieke groeihormoon releasing faktor(en) is/zijn nog niet geïsoleerd (127).

Prolactine releasing factor (PRF) en prolactine inhibiting factor (PIF).

Blijkens het feit, dat het prolactine stijgt na hypofysesteel doorsnijding, hypothalamie laesies en hypofysetransplantatie, lijkt de mening gewettigd, dat de prolactineproductie van de hypofysevoorkwab voornamelijk onder remmende invloeden staat (128). Tot nu toe heeft men alleen het dopamine kunnen aanwijzen (129). Dit heeft een direct-remmende invloed op de prolactinecel in vitro en is ook in het portale bloed aangetroffen (130). TRH stimuleert het prolactine, doch men meent, dat er nog een tweede factor zou kunnen zijn, dit is te concluderen uit de stijging van het prolactine tijdens zogen en bij stress (zie onder TRH), zonder dat het TSH stijgt. Ook bij gestoorde schildklierfunctie is het beloop van TSH en PRL release op TRH niet parallel. Het is mogelijk, dat er een evenwicht wordt onderhouden tussen het prolactin inhibiting factor en het somatostatine, dat wél het TSH remt en níét het prolactine (zie onder somatostatine enerzijds en het TRH als releasing factor voor beide hormonen anderzijds). Er zijn wel publicaties over het bestaan van een specifiek prolactine releasing factor, maar de fysiologische betekenis hiervan staat niet vast (130).

Corticotrophin releasing factor (CRF).

Hoewel het bestaan van het CRF al in 1954 door Guillemin werd vermoed, en hij meende, dat het een polypeptide moest zijn, is het tot op heden nog niet geïsoleerd (36). Vasopressine stimuleert in vivo en in vitro ACTH afgifte, er zijn echter ook frakties uit de hypothalamus geïsoleerd, die ACTH stimuleren zónder het vasopressine-effect te hebben (131). Vasopressine wordt in hoge concentraties in het portale bloed aangetroffen en de spiegel hiervan lijkt mede onder controle te staan van de bijniere (131). Gilles meent ook, dat het vasopressine een rol speelt bij de ACTH-productie, dat het echter gemoduleerd wordt door een aantal ongedefinieerde in het serum snel onwerkzaam wordende factoren, die een synergetische werking hebben (131). Dit multifactoriële model zou een verklaring kunnen zijn voor het dagritme en voor het piekende verloop van de ACTH-secretie, beïnvloed door stress, iets wat overigens ook zou gelden voor het groeihormoon en het prolactine (131).

Melanotrope inhibiting factor (MIF) en melanotrope releasing factor (MRF).

MIF-I, een tripeptide, overeenkomend met de C-terminal van oxytocine, MIF-II, een pentapeptide, in werkzaamheid een duizendste van MIF-I en MRF, een pentapeptide, eveneens een onderdeel van het oxytocine, hebben bij verschillende diersoorten een invloed op de MSH-produktie, die gelocaliseerd is in het pars intermedia (gelegen tussen hypofysevoorkwab en hypofyse achterkwab). Bij de mens is de werkzaamheid van de genoemde peptiden is (nog) niet aangetoond (131).

D. Feed-back of terugkoppeling.

Men kan met betrekking tot de regulatie van de afgifte van de hypofysevoorkwabhormonen een drietal terugkoppelingsmechanismen onderscheiden, n.l.:

1. een feed-back op de hypofyse en/of hypothalamus door de eindorgaanhormonen;
2. een short feed-back waarbij er een terugkoppeling plaats heeft van de hypofysehormonen op de hypothalamus;
3. een ultra short feed-back waarbij de releasing hormonen op de hypothalamus zelf terugkoppelen.

Ad 1. De terugkoppeling van de geslachtshormonen m.b.t. de LH en FSH afgifte werd reeds eerder besproken (zie onder LH-RH). Wij kunnen hierbij dus een negatieve- en positieve feed-back onderscheiden.

De negatieve terugkoppeling door de schildklierhormonen op de TSH produktie verloopt zowel op hypofyse- als op hypothalamus-niveau; of de terugkoppeling plaats vindt door T₃ alleen, waarbij T₄ perifeer in T₃ wordt omgezet, of door T₃ en T₄ beiden is nog niet duidelijk (135). Niet meetbare toename van het schildklierhormoon kan reeds een remming van de TSH-afgifte bewerkstelligen. Exogeen toegediend cortison remt de afgifte van TSH na toediening van TRH. Al eerder werd de terugkoppeling van de geslachtshormonen aangeroerd. Enkele publicaties maken melding van een hogere TSH respons op TRH bij vrouwen (135) en tijdens het gebruik van orale anticonceptiva (155).

De negatieve terugkoppeling van het cortisol op de ACTH-produktie verloopt eveneens op hypofyse- en vooral hypothalamus-niveau en daarnaast waarschijnlijk op cerebraal-niveau (136). De ACTH-remming door

cortisol en TSH-remming door schildklierhormoon op hypofyse-niveau komt waarschijnlijk tot stand door een eiwit (blocking protein), dat door de „target organ” hormonen in de hypofysecellen wordt geïnduceerd en dat remmend werkt op de produktie van ACTH resp. TSH (135, 136).

Op PRL is geen terugkoppeling door een eindorgaan bekend, wel remt dexamethason de PRL-afgifte voor en na toediening van TRH (137). Er is voorts sprake van een positieve feed-back van oestrogenen op de PRL-produktie (194), hoewel anderen een dergelijk mechanisme niet hebben kunnen bevestigen (134). Jaques meent dat er een competitie tussen dopamine en oestrogenen t.o.v. PRL bestaat (195).

Bij de groeihormoonregulatie zou mogelijk een negatief feed-back mechanisme door de zgn. somatomedinen betrokken kunnen zijn. Dit zijn polypeptiden, die in de lever gevormd worden en als intermediaire stoffen dienst doen voor de totstandbrenging van de groeihormoon-effecten in het lichaam (138). Waarschijnlijk spelen ook oestrogenen en het schildklierhormoon een positieve rol bij de GH-produktie (140).

Ad 2. Het lokaal in de hypothalamus te weeg brengen van hoge concentraties prolactine, met als gevolg daling van de prolactinesecretie in de hypofyse bij ratten, doet vermoeden dat er een terugkoppeling van prolactine bestaat op de hypothalamus, mogelijk door een verhoogde dopamine turnover (PIF) (139). Dergelijke experimenten zijn ook uitgevoerd m.b.t. GH, ACTH, LH en FSH.

Er is bij ratten een positieve correlatie gevonden tussen exogeen LH en de eerder genoemde peptidase activiteit in de hypothalamus (249) (dit gold dus ook voor exogene oestrogenen, zie onder LH-RH). Deze peptidasen inaktiveren het LH-RH ter plaatse.

In een recent artikel werd voorts in vivo en in vitro bij konijnen aangetoond, dat menselijk LH de afgifte van konijnen LH kan remmen direct ter plaatse van de hypofyse (short feed-back op hypofysair niveau) (250). De somatostatineproduktie van tevoren geïsoleerde ratten-hypothalami steeg zodra er plaatselijk GH werd toegediend, hetgeen ook een aanwijzing is voor een negatieve feed-back; deze verhoogde somatostatineproduktie trad niet op na toediening van TSH (147).

Prolactine remt bij de mens waarschijnlijk de ritmische afgifte van LH-RH, blijkens het optreden van hypogonadisme bij hyperprolactinemie (139), mogelijk t.g.v. een verhoogde dopamine-activiteit in de hypothalamus (148). Het groeihormoon oefent eveneens een remmend effect uit op de TSH-respons na TRH (via het somatostatine?), dit wordt bijv.

waargenomen bij toediening van groeihormoon bij hypopituitarisme en bij acromegalie (140).

Ad 3. Men veronderstelt het bestaan van een remmingsmechanisme op PRF, TRH en LH-RH-afgifte door deze stoffen zelf (141). Dyer nam een invloed waar van deze stoffen op de elektrische activiteit van de hypothalamische neuronen (142).

E. Neurotransmitters.

Neurotransmitters zijn laag-moleculaire stoffen (monoaminen), die na afgifte door een neuron strikt lokaal werkzaam zijn, waarbij zij een boodschap doorgeven via een ter plaatse aanwezige receptor van een aangrenzende cel. Ze zijn slechts kort werkzaam, ze worden hetzij snel enzymatisch afgebroken, hetzij weer door de zenuwcel van herkomst opgenomen. De plaats, waar zich dit gebeuren afspeelt, noemt men de synaps. De neurohormonen onderscheiden zich van de bovengenoemde stoffen in die zin, dat ze in het bloed uitgescheiden en hierdoor vervoerd kunnen worden, waarna ze elders in het lichaam hun werking kunnen uitoefenen. Ze worden minder snel afgebroken. Sommige hebben wellicht ook een directe werking op zenuwcellen.

Uit het voorafgaande betoog blijkt echter, dat de grens tussen deze verschillende stoffen niet zo scherp getrokken kan worden. Neurohormonen lijken neurotransmitterfuncties te vervullen en neurotransmitters kunnen als neurohormonen functioneren (PIF is waarschijnlijk dopamine).

Tot de neurotransmitters rekent men de catecholaminen (dopamine en noradrenaline), acetylcholine en serotonine. Daarnaast zijn er een groot aantal stoffen die waarschijnlijk als neurotransmitters werkzaam zijn. Hiertoe behoren gamma-aminoboterzuur (GABA), asparaginezuur, glutaminezuur, glycine, gamma-hydroxyboterzuur, histamine, cyclisch AMP, melatonine, prostaglandine, substance P, taurine en tryptamine enz.

De plaatsen, waar de neurotransmitters hun invloed kunnen uitoefenen in het hypothalamus/hypofysesysteem zijn:

1. een synaps op de zenuwbanen, die lopen vanuit het limbische systeem of andere extrahypothalamische gebieden naar de peptiderge neuronen in de hypothalamus.
2. een synaps op het cellichaam van het peptiderge neuron zelf;
3. in het peptiderge neuron zelf waar de transmitters ook zijn aangetroffen en daar invloed uitoefenen op de afgifte van de releasing hormonen;

4. op de zenuwuiteinden van de peptiderge neuronen, waar ze via axo-axonale mechanismen invloed uitoefenen op de afgifte van neurohormonen (eminentia media);
5. rechtstreeks op de hypofysevoorkwab zelf (143).

Hieruit blijkt, hoezeer neurotransmitters multiële effecten hebben op het hypothalamus/hypofysesysteem en dit verklaart de vele tegenstrijdige berichten in de literatuur omtrent hun invloed op de verschillende hypofysehormonen.

Invloed van neurotransmitters op de regulatie van TSH.

Infusie van dopamine remt de TSH-release en de afgifte van TSH na het geven van TRH. Dit effect wordt ook gezien na het chronisch toedienen van L-dopa, met name bij hypothyreoidie (135). Scanlon meent, dat de TSH afgifte geremd wordt door dopamine, daar er een TSH-stijging optreedt ná het geven van dopaminereceptor-blokkeerders (144). Brown vindt een remming van de TSH-respons op TRH na broomergocryptine, een dopaminerge stof (145). Waarschijnlijk werkt dopamine zowel hypothalamisch als op het niveau van de eminentia media als op het niveau van de hypofysevoorkwab (146). Of noradrenaline de TSH-produktie remt is nog geheel onduidelijk (145, 146). Ook de mogelijk remmende invloed van serotonine is niet opgehelderd (135, 146). Over de rol van prostaglandinen in de TSH-secretie is niets bekend. Indometacine, een prostaglandinesynthese-remmer, heeft volgens sommige auteurs geen invloed op de TSH-produktie (146), volgens anderen geeft het een remming van de TSH-afgifte na TRH-toediening (156).

Invloed van neurotransmitters op LH en FSH.

Dopamineinfusen en dopamineagonisten remmen de LH-release, maar niet de FSH afgifte (82). Toediening van een dopamineantagonist doet bij normale vrouwen in de folliculaire fase de LH- en FSH-spiegel echter niet stijgen (148). Bij de mens zou dopamine mogelijk de LH-RH-secretie op het niveau van de hypothalamus (eminentia media?) kunnen remmen, of het LH-RH effect op hypofyse-niveau kunnen beïnvloeden (82). Er zijn aanwijzingen, dat oestrogenen en progestagenen de catecholamine turnover in de hypothalamus beïnvloeden, middels competitie t.o.v. het catechol-o-methyl transferase (150). Noradrenaline heeft misschien een LH-FSH

stimulerend effect op hypothalamus-niveau (150), serotonine daarentegen een remmend effect (150). Prostaglandine E2 lijkt op hypothalamus niveau een stimulerende invloed op de LH-release te hebben (82). De rol van acetylcholine (stimulatie?) en histamine zijn vooralsnog onduidelijk. Cimetidine, een beta-2 anti-histaminicum, remt bij de mens de LH-respons na LH-RH-toediening (151).

Invloed van neurotransmitters op het prolactine.

Reeds eerder werd de rol van dopamine als mogelijke „prolactin inhibiting factor” besproken. Noradrenaline en serotonine spelen waarschijnlijk een prolactine-stimulerende rol door remming van het PIF, hetzij op hypothalamus niveau, hetzij op het niveau van de eminentia media (152). T.a.v. het noradrenaline zijn er echter ook remmende effecten beschreven (152). Serotonine lijkt een modulerende rol bij het dagritme van prolactineafgifte te spelen, evenals bij de door stress geïnduceerde afgifte (152). T.a.v. het acetylcholine zijn stimulerende en remmende effecten beschreven (152). Histamine zou een stimulerend effect kunnen hebben, hoewel cimetidine de prolactinespiegels bij de mens juist verhoogt (153). Ook de rol van gamma-aminoboterzuur is omstreden. Tamminga meent, dat het juist prolactine stimuleert (154). Lamberts nam een remmend effect direct op de hypofysecel waar (155). Enkele prostaglandines spelen een rol bij de prolactinerelease, zowel op hypofysair als op hypothalamus niveau (156).

Invloed van neurotransmitters op het groeihormoon.

Bij de mens stimuleert L-dopa (dat binnen de bloed-hersenbarrière wordt omgezet in dopamine) het groeihormoon. M.b.t. de noradrenerge invloeden kan gezegd worden, dat alpha-adrenerge blokkade een groeihormoonstijging verhindert tijdens hypoglykemie, na toediening van L-dopa en arginine en dat beta-adrenerge blokkade de stijging juist doet toenemen (157, 196). Dopamine zelf, dat niet door de bloed-hersenbarrière gaat, bewerkstelligt een geringe groeihormoonstijging (158). Het remt daarentegen de groeihormoonstijging, die optreedt tijdens hypoglykemie (158) en na L-dopa (199). Dit wijst dus op een dualistisch effect, mogelijk op het niveau van de eminentia media. Er zijn tegenstrijdige berichten over de rol van serotonine, maar de meeste auteurs vinden een stimulerende invloed (157, 196). Over de invloed van acetylcholine is niets bekend (157).

Prostaglandine E heeft bij de mens een stimulerende werking op groeihormoon, maar na toediening van indometacine treedt eveneens een stimulatie van de groeihormoonafgifte op (157). Gamma-aminoboterzuur kan een remmende invloed op de gestimuleerde afgifte van groeihormoon hebben (159).

Invloed van de neurotransmitters op het ACTH.

L-dopa heeft geen invloed op de ACTH-spiegels. Hoewel er veel tegenstrijdige publicaties zijn, lijkt het er op dat de catecholaminen een remmende invloed op de ACTH-afgifte uitoefenen, waarbij met name gedacht wordt aan noradrenaline en wel via alpha-adrenerge receptoren (160). Mogelijk treedt deze alpha-adrenerge remming niet onder basale omstandigheden op, maar alleen bij stress (197). De werking zou zich dan op hypothalamus c.q. eminentia media-niveau afspelen en tot stand komen door remming van de „CRF”-afgifte. Waarschijnlijk treedt er tijdens stress een catecholaminedepletie op met als gevolg een stijging van de ACTH-afgifte (160). Het serotonine speelt mogelijk een modulerende rol bij het dagritme van ACTH. Het stimuleert enerzijds de ACTH-afgifte, maar kan anderzijds de door stress geïnduceerde ACTH afgifte ook weer remmen (160). Acetylcholine lijkt een stimulerende werking te hebben op de ACTH-afgifte (160). Prostaglandine E1 en E2 hebben ook stimulerende effecten op centraal niveau en op het niveau van de eminentia media, op hypofyse-niveau hebben ze echter een remmende invloed op het „CRF”-effect (156). Indomethacine lijkt een remmende invloed op tevoren gestimuleerde ACTH productie te hebben (198). Melatonine-toediening veroorzaakt waarschijnlijk een remming van de „CRF”-afgifte (160). Het gamma-aminoboterzuur lijkt ook een remmende werking op het „CRF” uit te oefenen.

F. Invloeden van buitenaf op de regulatie.

TSH.

Het acuut, maar niet chronisch blootstellen aan extreme koude verhoogt de TSH-spiegel (135). 's Nachts is de TSH-spiegel hoger dan overdag. Dit is echter niet gerelateerd aan de slaap zelf (146). Kortdurend vasten verlaagt de TSH-spiegel en de respons op TRH (146).

LH-FSH.

Psychogene invloeden en gewichtsvermindering (anorexia nervosa) bij de vrouw kunnen amenorrhoe veroorzaken. In het dierenrijk spelen visus en reuk ook een rol bij de regulatie (161).

PRL.

Uiteenlopende vormen van stress doen het prolactine stijgen. Eveneens is er een dagritme, waarbij een slaap- en niet tijdstipgebonden prolactine-stijging optreedt. Gedacht wordt in dit verband aan de glandula pinealis als regulator. Mechanische prikkeling van de tepels doet de prolactine spiegel stijgen (162).

GH.

Stress verhoogt de GH spiegel, tijdens slaap treedt ook een GH stijging op. Bij ondervoeding (anorexia nervosa) is er een geringe GH stijging. Verzuicht en blindheid doen de nachtelijke GH stijging verdwijnen (163).

ACTH

De ACTH afgifte geschiedt in vele piekjes gedurende de dag, maar er zijn 8 tot 9 grotere pieken per 24 uur. Daarnaast is er een dag-nachtritme, dat niet aan de slaap is gebonden, in tegenstelling dus tot het prolactine en het groeihormoon. Uiteenlopende vormen van stress stimuleren de afgifte van ACTH (164).

G. Receptoren.

Hormonen zijn in staat hun werking op de z.g.n. targetcellen uit te oefenen, doordat deze cellen receptoren voor deze hormonen bezitten. Receptoren zijn gespecialiseerde moleculen, die de hormonen binden, specifiek zijn voor een bepaald hormoon en vervolgens in staat zijn een signaal door te geven aan de cel, zodat deze hierop kan reageren. Alle bekende receptoren zijn eiwitten. De binding met het hormoon verandert de stereochemische samenstelling van de receptor (165).

Er zijn drie categorieën receptoren:

1. De receptoren voor peptide-hormonen, catecholaminen en releasing factoren zijn op de celmembraan gelokaliseerd.

2. De receptoren voor steroid-hormonen bevinden zich in het cytoplasma. Na binding met de hormonen verplaatst het complex zich naar de nucleus, waar het zich aan het chromatine bindt. Vervolgens leidt dit tot transcriptie van specifieke messenger RNA's. Het m-RNA verplaatst zich naar het cytoplasma, waar de eiwitsynthese in gang wordt gebracht.
3. De receptoren voor het schildklierhormoon worden in het chromatine in de nucleus van de targetcel aangetroffen (165, 174).

De binding van een hormoon aan een membraan gebonden receptor heeft in de meeste gevallen de aktivatie van het enzym adenylyclase tot gevolg. Dit enzym wordt in de nabijheid van de receptor in de membraan zelf aangetroffen. Tot de hormonen, waarbij de respons via het adenylyclase verloopt behoren o.a. TRH, LH-RH, ACTH, beta-adrenerge catecholaminen, FSH, LH, LPH, MSH, TSH. Tot de groep waarbij deze respons op een andere wijze verloopt horen o.a. somatostatine, alpha-adrenerge catecholaminen, GH, PRL (165). Voor dopamine zijn receptoren beschreven, die zowel via het adenylyclase werken als ook via een andere wijze (167). Voor de aktivatie van het adenylyclase is waarschijnlijk nog een membraan gebonden eiwit nodig, het guanine nucleotide regulatory protein. Dit zou guanosine trifosfaat binden om een koppeling tot stand te brengen tussen receptor en adenylyclase, dat zich in het cytoplasma bevindt. Door binding van dit trifosfaat wordt dan tegelijkertijd het guanine difosfaat verdrongen. Het eiwit-GTP complex verplaatst zich dan naar het cyclase en tegelijkertijd wordt de affiniteit van de receptor voor een hormoon verlaagd (165). Hydrolyse van het GTP, waarbij dit overgaat in GDP doet de aktivatie van het cyclase weer beeindigen. Er zijn aanwijzingen, dat een receptor het cyclase niet alleen via het guanine nucleotide regulatory protein, maar ook d.m.v. Ca- en Mg ionen kan aktiveren, al of niet in samenwerking met een eiwit (165). Het adenylyclase is niet specifiek en kan door verschillende hormonen worden geaktiveerd. Het adenylyclase op zijn beurt stimuleert de omzetting van ATP, dat zich in het cytoplasma bevindt, in het adenosine 3'5' monofosfaat (cyclisch AMP). Dit cyclisch AMP is het „second messenger” voor het hormoon en stimuleert de protein kinasen. Deze kinasen zijn katalysatoren voor de fosforylering van eiwitten, waardoor hun samenstelling en eigenschappen veranderen (165). Op deze wijze worden enzymsystemen in gang gebracht, maar ook celwanden veranderd (permeabiliteit, transmissie in synapsen, kontaktremming) (168). Men meent, dat de respons indien deze niet via het adenylyclase verloopt, via het guanylaat-cyclase zou kunnen verlopen (165). Dit zou dan op zijn beurt cyclisch GMP

vormen. Sommige hormonen zijn in staat de concentraties van intracellulaire ionen als Ca^{++} te reguleren, mogelijk, hetzij via hormoonreceptor-complexen en daardoor celwand-veranderingen, hetzij via celwand-veranderingen door fosforylering (165). Het calcium lijkt ondermeer een rol te spelen bij de neurotransmissie en de secretie van hormonen.

De laatste tijd is gebleken, dat hormoon-receptorcomplexen door de cel opgenomen kunnen worden (endocytose), de betekenis hiervan is nog niet duidelijk (165). Mogelijk is dit proces betrokken bij de opruiming van de complexen door lysosomale afbraak (169). Het zou echter ook kunnen zijn dat er toch acceptoren in de cel zelf zijn (172). Childs vond TRH, nadat door Bauer al eerder LH-RH was aangetroffen, in TSH, LH, FSH en PRL producerende cellen en hij meent aanwijzingen te hebben dat het niet is opgenomen maar ter plaatse geproduceerd is (179).

De mate van celrespons wordt enerzijds bepaald door het aantal en affiniteit van de receptoren, anderzijds kan de snelheids bepalende faktor ook gelegen zijn in het proces, dat zich hierna afspeelt, zoals b.v. in de concentratie van de proteïnkinasen (165). Algemeen wordt nu aanvaard, dat het aantal receptoren dat voor de respons zorgt beïnvloed wordt door de concentratie van het betreffende hormoon; hierbij bestaat een omgekeerd evenredige correlatie (166). Echter ook andere hormonen kunnen het aantal receptoren beïnvloeden. In vitro testen hebben aangetoond dat oestrogenen resp. schildklierhormonen het aantal TRH receptoren op de TSH en PRL producerende cellen doen toenemen resp. afnemen (166, 171). Zo is de TSH respons op TRH bij de vrouw hoger dan bij de man; de TSH respons op TRH lager bij hyperthyreoidie en hoger bij hypothyreoidie.

Dat de literatuur niet eensluidend is m.b.t. het mechanisme van de celrespons via het cyclisch AMP, blijkt o.a. uit de studie van Conn, die in vitro geen stijging van het cyclisch AMP en proteïnkinasen kon waarnemen, maar wel een LH release na LH-RH (170). Hij meent dat het cyclisch AMP wel een rol bij de synthese, maar niet bij de secretie van LH zou spelen. Ook Tal vond na TRH geen relatie tussen de cyclisch AMP stijging en de TSH afgifte, wel was er na het toedienen van dibutyrylc-AMP een TSH stapeling in de cel waarneembaar (173). Nog ingewikkelder wordt het indien men bedenkt, dat TRH en TRH-analogen een ten opzichte van elkaar verschillende werking kunnen vertonen met betrekking tot de TSH release en TSH synthese (135). De vraag is derhalve of bijvoorbeeld het methyl-TRH, dat in hersenen van zoogdieren is aangetoond, bij de mens een verschil in synthese en release geeft in vergelijking tot het normaal voorkomende TRH.

Prolactine producerende cellen vertonen spontane aktiepotentialen, die na toevoeging van TRH resp. dopamine in vitro onmiddellijk toe- resp. afnemen. Bij deze aktiepotentialen spelen zowel Ca^{++} als Na^{+} influx een rol (175). Afwezigheid van calcium lijkt de release van hypofysvoorkwab-hormonen te verhinderen (176).

Het somatostatine zou de vorming van het c-AMP in de GH vormende cellen van de rat remmen (177), maar indien exogeen cyclisch AMP werd toegevoegd, werd niet de GH-synthese en -opslag in de cel geremd, maar wel de afgifte (178). Het somatostatine lijkt dus op tenminste twee niveaus aan te grijpen.

H. Invloed van medicatie op de hypofysevoorkwabhormonen.

De invloed van medicamenten op de afgifte van hypofysehormonen is in de literatuur slechts fragmentarisch onderzocht. Het is echter te verwachten, gezien de voorafgaande tekst, dat veel medicamenten deze afgifte zullen beïnvloeden. In veel gevallen zal men de hypofysfuncties van patiënten met hypofyseadenomen moeten uittesten, terwijl zij geneesmiddelen gebruiken. Het betreft in deze gevallen met name hormoonsubstitutie en/of antiepileptica en tranquilizers.

In het navolgende overzicht wordt een indruk gegeven van de invloed die de, bij deze patiënten het meest voorgeschreven, medicamenten uitoefenen.

Hormonen

Exogene corticosteroiden verminderen de LH afgifte na LH-RH bij vrouwen en de TSH afgifte na TRH (180). Zij remmen de GH-respons na insuline, maar niet die tijdens arginine (180).

De invloed van oestrogenen is complex in verband met de positieve en negatieve feed-back (zie eerder). Zij stimuleren de TSH- en prolactineafgifte na TRH evenals de GH afgifte na insuline (180). Oestrogenen verhogen de basale GH spiegel en de prolactine spiegel bij postmenopauzale vrouwen (181). De prolactine stijging bij premenopauzale vrouwen wordt niet door iedereen gevonden (181). De stijging van de cortisol spiegel tijdens gebruik van oestrogenen is het gevolg van een toename van het „cortisol binding globulin“, de daling van cortisol tijdens het gebruik van progestagenen is aan hetzelfde mechanisme toe te schrijven (180). Er is dus geen verandering in de ACTH afgifte. Progestagenen verminderen de GH afgifte na arginine en verlagen de basale gonadotrope hormoon spiegels (180).

Psychotrope stoffen

Phenytaine versnelt de klaring van een aantal stoffen zoals metyrapone en dexamethason (180). Dit heeft dus repercussies voor de interpretatie van testen waarbij deze stoffen gebruikt worden. Na metyrapone is de excretie van H₄S minder hoog dan men zou verwachten, omdat de cortisolproductie minder wordt geremd en daardoor het ACTH meer onderdrukt blijft. Na dexamethason wordt het ACTH minder onderdrukt waardoor de cortisolproductie minder afneemt. Tijdens phenytaine is de cortisol respons na insuline en vasopressine echter normaal (180).

Phenothiazinen (neuroleptica) verlagen de basale GH spiegels en remmen de GH respons op insuline en L-Dopa (180). De basale prolactine spiegels stijgen (180).

Vele neuroleptische stoffen, zoals pimozide (Orap®), hebben een dopamine-antagonistisch effect. Dit geldt ook voor het metoclopramide (Primperan®), een anti-emeticum. Ze verhogen de prolactine spiegels en hebben daarentegen geen effect op de GH spiegels, ook niet na stimulatie (190). Sulpiride (Dogmatil®), ook een antidopaminerge stof, verhoogt de TSH spiegels bij chronische toediening (191).

Diazepam (Valium®) stimuleert de GH afgifte mogelijk via dopamine en gamma-aminoboterzuur (182).

Metergoline, methysergide en cyproheptadine (Periactin®) zijn in hoofdzaak antiserotoninerge stoffen en verlagen ondermeer de prolactinespiegel (192). Ze verminderen ook de GH respons op stimuli als L-Dopa en insuline (193). De eerste twee genoemde stoffen behoren tot de ergot alkaloiden (zie hieronder) en hebben derhalve ook dopaminerge en antihistaminerge eigenschappen.

Analgetica

Over indomethacine werd al eerder gesproken (zie onder neurotransmitters). Salicylaten verlagen de TSH afgifte na TRH (180). Morphine sulfaat veroorzaakt een stijging van de prolactine spiegels, men neemt aan t.g.v. een antidopaminerge werking (180). Propoxyfeen (Dolorphen®) en pentazocine (Fortral®) verlagen de 17 keto- en OH steroïden excretie (180).

Antibiotica

Vele antibiotica, maar ook sedativa, interfereren met de 17 keto- en OH steroïd bepalingen (180).

Catecholaminen en verwante stoffen.

Propranolol (beta-adrenerge blokkerende stof) verhoogt de GH respons op insuline (180). Reserpine en alfa-methyl-Dopa verhogen de basale prolactine spiegels. Voorts verlaagt reserpine de GH respons en de cortisol respons op insuline (180). Clonidine (alfa-adrenerge agonist) oefent een stimulerende werking op de GH afgifte uit (184). Phentolamine (alfa-adrenerge blokkeerder) remt de GH afgifte (184). L-Dopa, indien chronisch gegeven, verlaagt de prolactine spiegels. Het verhoogt de GH spiegel, echter niet bij alle patienten (180).

Het laatste decennium is er een nieuwe groep stoffen ontwikkeld, derivaten van de ergot-alkaloiden. Deze stoffen hebben een langdurend aanhoudend dopaminerg effect. Tot deze groep behoren ondermeer het 2-Br-alfa-ergocryptine (Bromocryptine), het Lysuride Hydrogen en het Lergotril. Ze activeren zowel de pre- als de postsynaptische receptoren en stimuleren hierbij de vorming van het cyclisch AMP (183). Stimulatie van de presynaptische receptoren doet de dopamine afgifte in de synaps verminderen. In lage dosering overheerst daarom een dopamine antagonistisch effect (183). Met betrekking tot de hypofysehormonen oefent bromocryptine zijn werking zowel op hypofysair als op hypothalaam niveau uit. Bromocryptine verlaagt de prolactine spiegel bij normale proefpersonen en bij patienten met hyperprolactinemie (185). Tevens veroorzaakt het een kortdurende verhoging van de GH afgifte bij normale personen (186). Daarentegen verlaagt het de GH spiegel bij acromegale patienten (186), hiervoor zijn echter hogere doses nodig dan voor de verlaging van de prolactine spiegels. Het kan de ACTH spiegels bij patienten met het syndroom van Cushing en het syndroom van Nelson beïnvloeden (186). Het werkt bij normale vrouwen niet als anticonceptivum (187), maar het verlaagt wel de LH afgifte (188). Bij normale mannen wordt een lagere TSH respons na TRH gevonden (189).

I. Specificiteit van releasing hormonen.

In het voorafgaande overzicht kwamen de vele factoren ter sprake, die betrokken zijn bij de regulatie van de hypofysevoorkwabhormonen. Dit alles bij normale personen.

Onder pathologische omstandigheden kan de specifieke respons van de hypofysevoorkwabcellen, op de voor de diagnostiek gebruikte releasing hormonen veranderen.

Saito beschreef in 1971 voor het eerst een GH respons na een TRH injectie bij twee acromegale patienten. Sedertdien zijn nog een aantal publicaties gevolgd (200, 201, 202, 203, 204). Deze studies tesamen omvatten een 50-tal onbehandelde acromegale patienten. De GH spiegel steeg bij 36 patienten, waarbij de maximale spiegel na 15 tot 30 minuten werd bereikt. Deze stijging was bij allen meer dan 50% van de uitgangswaarde en bedroeg 10 ng/ml of meer. Er werd geen correlatie gevonden tussen de hoogte van de basale spiegel en de mate van stijging. Samaan en Faglia vonden na TRH hogere GH stijgingen, dan na het geven van insuline, arginine en na orale suikerbelasting, waarbij een paradoxale GH afgifte kan optreden (202, 203). Zij vonden geen correlatie tussen de respons op deze stimulatietesten en het al of niet reageren op TRH.

Bij acromegalie kan LH-RH eveneens een GH respons geven (204, 205, 206). Deze studies tesamen beschrijven 29 onbehandelde acromegale patienten. Hiervan reageren 12 met een stijging van het GH, d.w.z. 50% of meer van de basale waarde en tenminste 10 ng/ml. Er bestond geen verband tussen de GH respons na TRH dan wel na LH-RH injectie (204, 206).

Catania vond bij drie van de 8 acromegale patienten een PRL respons op LH-RH; deze was na 20 tot 45 minuten maximaal, maar de piekwaarde viel nog wel in het normale gebied (207). Twee van deze drie, die een respons vertoonden, hadden tevens een GH stijging na LH-RH.

Zoals ook al eerder aangestipt is, kan bij acromegalie een paradoxale GH stijging optreden na suikerbelasting (208) en een paradoxale daling na L-Dopa (209).

Luizzi meende, dat er twee groepen acromegale patienten te onderscheiden waren: één reagerend zowel op TRH als L-Dopa en/of broomergocryptine (respondergroep) en één op geen van deze stoffen reagerend (non-respondergroep) (208).

Giustina vond, dat somatostatine niet in staat is de GH afgifte na TRH en/of LH-RH te blokkeren; dit ondanks een dosis die voldoende was om de basale GH spiegel te doen dalen (210). Ishibashi vond bij één acromegaal na broomergocryptine een volledige blokkade van de GH respons na LH-RH (211).

De aspecifieke GH-respons op TRH en/of LH-RH is niet te beïnvloeden door toediening van schildklierhormoon, dexamethason, of de alpha-adrenerge blokker phentolamine (212, 213).

Bij niet functionerende chromofobe adenomen d.w.z. adenomen, die geen prolactine of andere hormonen produceren, vond Faglia geen GH respons op TRH of LH-RH (206).

Krieger vond bij patienten met M. Cushing en het syndroom van Nelson een aspecifieke respons van ACTH en cortisol na een TRH injectie (214). Bij één patient met het syndroom van Nelson zag zij een verdwijning van de respons na behandeling met cyproheptadine (215). Pieters vond cortisolstijgingen bij drie van 6 patienten met M. Cushing na TRH en LH-RH (216).

Tyrrell vond een aspecifieke daling van de ACTH spiegel tijdens een somatostatine infuus bij 5 patienten met het syndroom van Nelson (217).

Snijder vond een aspecifieke LH, FSH stijging na TRH bij een patient met een LH, FSH producerende tumor (218).

Het is aantrekkelijk te veronderstellen, dat de hypofysetumorcellen aspecifieke receptoren bezitten en een melding van Wanski, dat de aspecifieke GH respons bij een acromegale patient verdween na selectieve verwijdering van een eosinophiel adenoom, ondersteunt deze theorie (219). Het is echter gebleken, dat er bij bepaalde ziekten eveneens een aspecifieke GH respons na TRH kan optreden. Zo is dit beschreven bij levercirrhose (220, 221, 222). De stijgingen traden op na 15 tot 120 minuten en bedroegen tenminste 5 ng/ml bij elf van de 15 cirrhose patienten (221); een andere groep vond een stijging van tenminste 10 ng/ml bij 7 van de 10 patienten (220). Overigens kan er bij chronische hepatitis ook een paradoxale GH stijging optreden na glucose en een paradoxale daling na insuline (220, 223).

Een aspecifieke GH respons na TRH kan ook optreden bij nierinsufficiëntie (224, 225, 226, 227, 228). Hoe ernstiger de nierfunctie gestoord is, hoe hoger de GH afgifte (227). Bij dialyse patienten werd een grotere respons gevonden, dan bij de niet gedialyseerde patienten (de TRH test werd 12-36 uur na de dialyse uitgevoerd) (226). De maximale respons trad \pm 20 tot 30 minuten na de TRH injectie op. In één serie steeg het GH meer dan 5 ng/ml bij vijf van de 8 patienten (224); in een andere serie bedroeg de stijging bij negen van de 24 patienten meer dan 4 ng/ml; in zeven gevallen zelfs meer dan 10 ng/ml (228). Trijoodthyronine toediening veranderde de respons niet (225). Ook werd er geen beïnvloeding door broomergocryptine waargenomen (229).

Anorexia nervosa patienten (230) en patienten met depressies (231) kunnen ook een GH stijging na TRH vertonen. Dat bij ondervoeding en anorexia nervosa de GH regulatie verstoord raakt, blijkt uit het feit, dat een paradoxale GH stijging kan optreden na suikerbelasting (232). Schlienger vond bij 30% van de insuline afhankelijke diabetes mellitus patienten een GH respons na TRH van groter dan 5 ng/ml (237).

Uit al deze artikelen blijkt dat de meeste schrijvers spreken van een specifieke GH respons, indien de stijging tenminste 5 ng/ml en 50% van de basale waarde bedraagt; bovendien moet er na toediening van het releasing hormoon een duidelijke responscurve ontstaan, d.w.z. een stijging van de hormoonspiegel binnen de eerste 30 minuten gevolgd door een daling.

Hoofdstuk II

METHODEN

Ten aanzien van het eerste gedeelte van de vraagstelling (zie inleiding) worden achtereenvolgens besproken:

- a. Patientengroepen
- b. Proefopstelling
- c. Individuele patientengegevens

Patientengroepen

Alvorens over te gaan tot opsomming van de afzonderlijke groepen, volgt nog een enkel woord vooraf. Tot het moment dat het mogelijk werd hormoonspiegels in het serum te bepalen, placht men de hypofysetumoren in te delen op grond van kleureigenschappen van de adenomen. Zo onderscheidde men eosinophile-, basophile- en chromofobe adenomen. De eersten zouden met name gezien worden bij acromegalie, de tweeden bij M. Cushing (11). Zoals in hoofdstuk I reeds werd besproken is deze correlatie vaak gebrekkig. Hypofysetumoren kunnen zich voor het eerst manifesteren op grond van endocrinologische verschijnselen (veroorzaakt door een te veel of te kort aan de verschillende hypofysehormonen) dan wel op grond van mechanische verschijnselen (hoofdpijn, visusklachten), met name indien er extrasellaire uitbreiding van de tumor is. Met behulp van polytomografie is de aanwezigheid van een hypofysetumor aannemelijk te maken. Een bij polytomografie gevonden asymmetrische of abnormale sella behoeft echter niet zonder meer door een adenoom veroorzaakt te zijn. Er kan sprake zijn van een zogenaamde empty sella of de asymmetrie kan het gevolg zijn van een ontwikkelingsstoornis (242). Computed tomography (niet invasief) en pneumencephalografie (invasief) kunnen ten aanzien hiervan aanvullende informatie verschaffen. Een meer zinvolle indeling nu van de hypofysetumoren is mogelijk op grond van te grote produktie van hypofysehormonen. De laatste tijd worden echter steeds meer z.g.n. mixed tumours beschreven. Hierbij bestaat een overproduktie van twee of zelfs drie hypofysehormonen (11, 243, 244, 245). Er kunnen daarentegen ook hypofysetumoren aanwezig zijn, zonder dat er overproduktie van hormonen bestaat en hierbij kan zelfs een uitval van een of meerdere hormonen bestaan (11). Voor de preoperatieve diagnose is men dan geheel op de radiologische bevindingen aangewezen.

Op grond van boven genoemde overwegingen werden 8 te onderzoeken groepen geformeerd:

Groep 1. Proefpersonen, totaal 15, waarvan 7 vrouwen en 8 mannen.

De gemiddelde leeftijd bedroeg 38,6 jaar (24 tot 71 jaar). Anamnestic waren er geen aanwijzingen voor een lever- of nierlijden, noch voor endocrinologische stoornissen of voor een hypofysetumor.

Groep 2. Patienten zonder endocrinologische afwijkingen met de ziekte van Parkinson, die chronisch behandeld werden met een centraal werkzaam dopamine preparaat (L-Dopa in combinatie met een decarboxylaseremmer, welke laatste niet binnen de bloed-hersen barriere doordringt met als gevolg dat alleen binnen de bloed-hersen barriere de omzetting van L-Dopa in dopamine kan plaats vinden). De groep bestond uit 3 vrouwen en 1 man. De gemiddelde leeftijd bedroeg 66,7 jaar (57 tot 74 jaar). De groep werd geformeerd om na te gaan of centraal verhoogde dopamine spiegels een specifieke respons kunnen veroorzaken.

Groep 3. Patienten met levercirrhose, op grond van uiteenlopende oorzaak. Het waren totaal 10 patienten, 5 mannen en 5 vrouwen. De gemiddelde leeftijd bedroeg 47,8 jaar (20 tot 63 jaar). De levercirrhose was bij allen d.m.v. een leverbiopsie bevestigd. Al dan niet aanwezige collateraal circulatie werd met een rectale ammoniakbelasting (252) en/of angiografie vastgelegd.

Vervolgens werden 5 groepen met endocriene pathologie onderscheiden:

Groep 4. GH producerende hypofysetumoren. Het waren 20 acromegale patienten, 10 mannen en 10 vrouwen. De gemiddelde leeftijd bedroeg 48,4 jaar (34 tot 67 jaar). De basale GH spiegel was bij deze patienten hoger dan 5 ng/ml en kwam tijdens glucosebelasting niet onder de 5 ng/ml. Een radiologisch abnormale sella was geen voorwaarde. Er werd een onderverdeling aangebracht in nieuwe, nooit eerder behandelde patienten, totaal 9 (4A) en patienten die reeds eerder bestraald of geopereerd werden, maar toch nog een te hoge GH spiegel hadden, totaal 11 (4B).

Groep 5. PRL producerende tumoren (prolactinomen). Deze groep bestond uit 26 patienten, 13 mannen en 13 vrouwen. De gemiddelde leeftijd was hier 36,3 jaar (16 tot 64 jaar). Teneinde zeker te zijn dat de hyperprolactinemie niet op andere oorzaken berustte, moesten er radiologische aanwijzingen zijn voor een hypofyseadenoom. De bovengrens van normaal voor de prolactine spiegel werd enigszins arbitrair op 750 mE/l gesteld. Ook in deze groep werd een scheiding aangebracht tussen niet eerder behandelde patienten, totaal 21 (5A) en 5 eerder behandelde patienten, allen mannen (5B).

Groep 6. ACTH producerende tumoren. Het waren 7 patienten, 4 vrouwen en 3 mannen. De gemiddelde leeftijd was 46,8 jaar (28 tot 62 jaar). Het betrof zowel patienten met een „pituitary dependent” Cushing (No. 2, 3 en 6) als met het syndroom van Nelson (No. 4 en 5). Eén patient (No. 7) had i.v.m. de ziekte van Cushing reeds bijnierextirpatie ondergaan, toonde hyperpigmentatie en had niet volledig supprimeerbare ACTH spiegels, maar een normale sella. De diagnose hypofysaire Cushing werd gesteld op grond van te hoge cortisol spiegels, met afwezigheid van een dagritme en een gestoorde dexamethason suppressietest met de lage doses (4 maal 0,5 mg per dag), terwijl wel suppressie optrad met de hoge doses (4 maal 2 mg per dag). Ook bij deze groep was een afwijkende sella bij radiologisch onderzoek geen voorwaarde. De diagnose syndroom van Nelson berustte op de ziektegeschiedenis, het klinisch beeld, vergrote sella en de ondanks corticosteroid suppletie niet volledig te supprimeren verhoogde ACTH spiegel (hoger dan 80 pg/ml).

Groep 7. De niet-producerende hypofysetumoren. Totaal waren dit 12 patienten, 5 mannen en 7 vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 55,4 jaar (36 tot 75 jaar). Deze patienten waren in het verleden nog niet behandeld voor hun hypofysetumor. Zij hadden geen verhoogde spiegels van hypofysehormonen, maar wel een radiologisch abnormale sella. De prolactine spiegel mocht bij deze groep patienten niet hoger zijn dan de arbitrair gestelde bovengrens van 750 mE/l.

Groep 8. Craniopharyngeomen. Het waren 4 patienten, allen mannen. De gemiddelde leeftijd bedroeg 42,2 jaar (16 tot 60 jaar). De diagnose werd gesteld, hetzij op grond van het klinisch beeld (visusstoornissen) en de radiologisch typisch gelocaliseerde verkalking boven de sella, hetzij op grond van de bevindingen durante operatione. Eén van de 4 patienten werd alleen postoperatief getest.

Proefopstelling.

Patienten en proefpersonen werden nuchter gehouden op de dag van onderzoek en kregen bedrust voorgeschreven. Om 9 uur vm. werd een verblijfsnaald ingebracht. De naald werd opgehouden d.m.v. een zeer langzaam lopend infuus met NaCl 0,9%. Tussen 10 en 10.30 uur vm. werd de eigenlijke test gestart. Op het tijdstip 0 werd serum afgenomen voor TSH, LH, FSH, PRL, GH en ACTH bepalingen. Vervolgens werd 100 µg LH-RH i.v. ingespoten. Op 15, 30, 60 en 120 minuten na inspuiting werd wederom

bloed afgenomen voor de zojuist genoemde hormoon bepalingen. Op de 2e dag van de opname volgde dezelfde procedure, met het verschil dat nu 200 μ g TRH werd ingespoten.

Bij een aantal patiënten uit de verschillende groepen werden de LH-RH en TRH testen herhaald op de 7e resp. 8e dag. Nu werd echter een hogere dosis gegeven; 400 μ g LH-RH en 500 μ g TRH.

Eveneens bij een aantal werd de TRH en LH-RH test herhaald, nadat de avond tevoren om 22.00 uur en de ochtend van onderzoek om 7 uur een tablet van 2,5 mg bromergocriptine was gegeven. De laatste LH-RH en TRH test moest tenminste 7 dagen tevoren verricht zijn. De testen onder bromergocriptine werden uitgevoerd bij 1 controle persoon, 8 onbehandelde acromegale patiënten en 9 behandelde, 6 patiënten met een onbehandeld en 5 met een behandeld prolactinoom, 2 patiënten met een niet-funktionerende tumor en 3 patiënten met een ACTH producerende.

De testen werden voorts herhaald tijdens het gebruik van cyproheptadine (Periactin®) 3 maal daags 4 mg bij 3 patiënten (1 acromegaal, 1 patient met een niet-funktionerende tumor en één patient met een ACTH producerende tumor).

Twee acromegale patiënten ondergingen de testen tijdens het gebruik van 75 mg indometacine retard 2 maal daags.

Bij 3 patiënten, 2 met levercirrhose en 1 met acromegalie, werd een TRH test verricht tijdens een somatostatine infuus. Er werd gebruik gemaakt van de cyclische vorm van somatostatine. Met het infuus werd per minuut 1,5 μ g somatostatine toegediend. Serummonsters werden afgenomen op de tijdstippen 0, 7,5, 15, 22,5, 30, 45, 60, 90 minuten na de start van het infuus. Op het tijdstip 30 minuten werd 200 μ g TRH i.v. ingespoten (bij de acromegale patient werd de proefopstelling ook uitgevoerd met LH-RH).

Zowel pre- als postoperatief werden getest: 6 acromegale patiënten, 11 patiënten met een prolactinoom en 4 met een niet-funktionerend adenoom.

Bij alle patiënten werd voorts bepaald: een volledig bloedbeeld, een routine bloedonderzoek met behulp van de SMAC methode, genormaliseerd thyroxine (T4N, Abbott, normaalwaarde 77-148 nmol/l) en bij mannen een testosteronspiegel (normaalwaarde 10,4-38,1 nmol/l). Van een normale gonadale functie wordt gesproken, indien bij de man een normaal testosteron wordt gevonden en bij de vrouw een normale cyclus bestaat. Voor zover er op klinische gronden aanleiding toe was werd bij de patiënten een metyraponetest verricht om de ACTH reserve na te gaan. De test werd

uitgevoerd op de wijze, zoals door De Lange (153) is beschreven. Hierbij wordt een hoge dosering (4dd 1500 mg) metyrapone gegeven gedurende 2 dagen. De reden voor deze hoge dosering is het feit dat alle patienten postoperatief fenytoïne en phenobarbital voorgeschreven krijgen. Deze stoffen versnellen het metabolisme van metyrapone door de lever. Tenslotte werd bij alle patienten een sella foto gemaakt en eventueel sellatomografie verricht.

De hypofysehormonen werden radio-immunologisch bepaald met de gebruikelijke methoden. De variatie coëfficiënt m.b.t. de nauwkeurigheid van de intra-assay bepaling bedroeg: voor het GH bij een waarde van 2 $\mu\text{g/l}$ 12%, bij 10 $\mu\text{g/l}$ 15%; voor het ACTH bij een waarde van 20 pg/ml 15%, bij 80 pg/ml 10%, bij een waarde van 240 pg/ml 5%; voor het TSH bij 6 mE/l 2.4%, bij 20 mE/l 10%; voor het LH bij 5.4 E/l 3.7%, bij 45.7 E/l 2.8%; voor het FSH bij 3.6 E/l 8.3%, bij 18.8 E/l 4.2%; voor PRL bij 100 mE/l 12.5%, bij 1000 mE/l 2.5%. De variatiecoëfficiënt m.b.t. de nauwkeurigheid van de inter-assay bepaling was bij geen van de hormonen groter dan 10% in het normaalwaardegebied, met uitzondering van GH, waarbij deze maximaal 15% bedroeg.

Een stijging van het GH na toediening van releasing hormonen werd als respons aangemerkt, indien (zie inleiding) de stijging tenminste 50% bedroeg van de uitgangswaarde, 5 $\mu\text{g/l}$ of meer was en er een duidelijke responscurve kon worden waargenomen d.w.z. een stijging op tijdstip 15 of 30 minuten na inspuiting, gevolgd door een daling.

De statistische uitwerking van de uitkomsten geschiedde d.m.v. de gepaarde en ongepaarde Wilcoxon toets alsmede de X^2 -test. De p-waarde van 0.05 naar twee zijden werd als grens van significantie aangenomen.

Individuele patientengegevens.

De individuele patientengegevens zijn opgenomen in tabel 1 (zie appendix). In de kolommen zijn achtereenvolgens opgenomen: de initialen van de patienten in alfabetische volgorde (eerst de mannen vervolgens de vrouwen), het geslacht, de leeftijd, het functioneren van de cyclus tijdens de testen, de uitgevoerde testen en de tijdens de testen gebruikte medicamenten. De medicatie werd zoveel mogelijk gestaakt, maar de patienten die pre- en postoperatief getest werden, gebruikten postoperatief allen zowel fenytoïne als phenobarbital.

Hoofdstuk III

RESULTATEN

In tabel 2 (zie appendix) zijn de individuele uitkomsten van respectievelijk, radiologisch onderzoek, testosteron, T4N, metyraponetest en de pathologisch-anatomische bevindingen na operatie vermeld.

Pathologisch-anatomische bevindingen.

Van de acromegale patiënten hadden slechts twee van de 8 een eosinofiel adenoom, en zes van de 8 een chromofoob adenoom. De patiënten met een prolactinoom hadden een chromofoob adenoom, waarin soms enkele eosinofiele cellen werden gezien. Bij twee patiënten met een ACTH producerende tumor werd eveneens een chromofoob adenoom aangetroffen. In de groep met niet-funktionerende adenomen zijn twee patiënten opgenomen met een niet duidelijk van endocrien weefsel afkomstige tumor.

Gonadale functie van de man (figuur 1).

Voor zover de aantallen groot genoeg waren voor bewerking (groep 4, 5, 7, 8), was er een significant lagere testosteronspiegel t.o.v. die van normale personen ($p < 0.01$). Tussen de groepen met hypofysetumoren onderling kon geen significant verschil worden aangetoond. Het aantal mannen in de cirrhosegroep is te klein om een oordeel over de testosteronwaarden te geven.

Gonadale functie van de vrouw (figuur 2).

Van boven naar beneden staan in de figuur vermeld: patiënten met een reguliere cyclus, met amenorrhoe en na de menopauze. Amenorrhoe onder de fertiele vrouwen komt in de prolactinoom groep significant veelvuldiger voor dan onder alle andere endocriene groepen tesamen: 11/11 versus 5/11 ($p < 0.05$). Van deze 11 patiënten hadden zeven als eerste klacht amenorrhoe, twee hoofdpijn en twee visusklachten. Het aantal postmenopauzale vrouwen in de prolactinoomgroep is in deze populatie lager dan in de overige groepen.

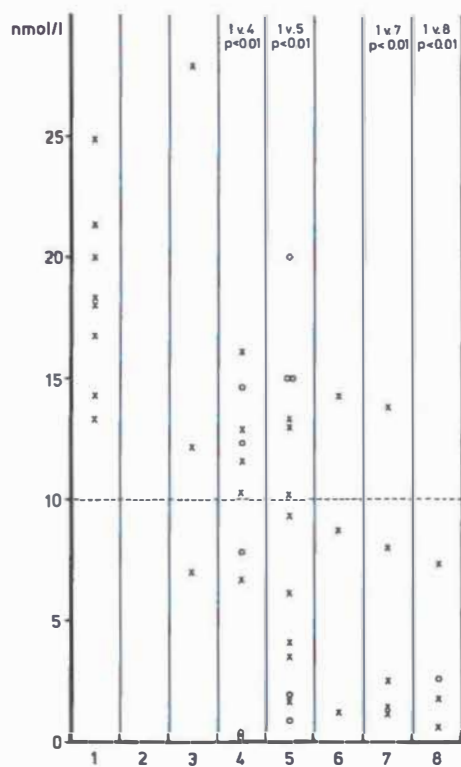


Fig. 1. Testosteronwaarden in de verschillende groepen. \times = onbehandelde tumor; \circ = behandelde tumor; --- = ondergrens van de normaalwaarde.

cyclus	3		1	1	1		1	2	
amenorrhoe			1	1	2	11	2	1	
postmenopause	4	3	3	2	3	2	1	4	
totaal	7	3	5	4	6	13	0	4	7
	1	2	3	A	B	A	B	6	7
									8

Fig. 2. Menses in de verschillende groepen. A = onbehandeld; B = behandeld.

Thyroxinespiegel (figuur 3).

Een te lage T4N werd in alle tevoren onbehandelde groepen met hypofysetumoren aangetroffen, behalve in de groep met ACTH producerende tumoren. De aantallen zijn als volgt: 6/21 in de prolactinoom groep; 1/9 in de acromegale groep, 3/12 in de niet-funktionerende groep, 2/3 in de craniopharyngioom groep; deze verschillen zijn echter niet significant.

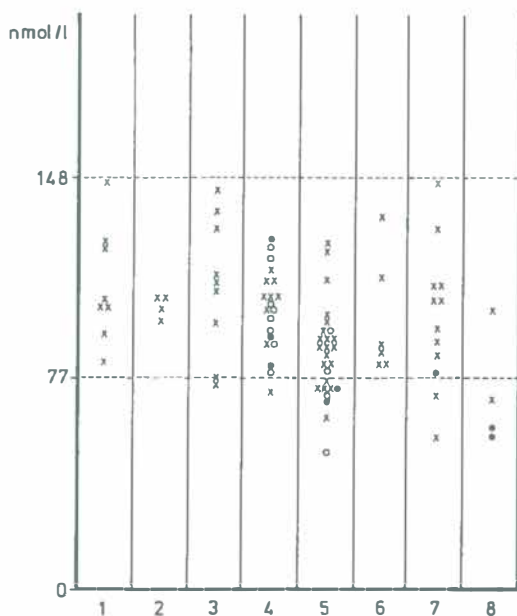


Fig. 3. T4N waarden in de verschillende groepen. x = onbehandelde tumor; o = behandelde tumor; • = schildklierhormoonsubstitutie (behandelde en onbehandelde tumoren); --- = grenzen van de normaalwaarde.

Bijnierfunctie (figuur 4).

Indien er aanleiding toe was op klinische gronden, werd bij de patienten een metyraponetest verricht om de ACTH reserve na te gaan. In de bovenste rij staat het aantal metyraponetesten met voldoende ACTH reserve, in de middelste het aantal met een absoluut tekort vermeld. Het aantal patienten met een absoluut tekort in de verschillende groepen was gelijkelyk verdeeld. Wel was er een indicatie, dat het aantal gestoorde testen met een ACTH tekort na operatie relatief groter werd; 7/51 voor de operatie versus 7/18

na operatie ($0.05 < p < 0.10$). Indien er geen metyraponetest verricht werd, was de bijnierfunctie op klinische gronden normaal bevonden. Groep 6 (ACTH producerende tumoren) vormt hierop een uitzondering; drie van de 7 patiënten waren bijnierloos.

normaal				8	6	14	3		8	1
gestoord					3	2	2	1	3	2
totaal	15	4	10	9	11	21	5	7	12	4
	1	2	3	A	B	A	B	6	7	8

Fig. 4. Gegevens over de metyraponetest in de verschillende groepen. A = onbehandelde tumor; B = behandelde tumor.

Tumorgrootte (figuur 5).

Een dubbelcontour op de sellafoto en asymmetrie bij tomografie wijzen op de mogelijke aanwezigheid van een micro-adenoom (tumor kleiner dan één cm in doorsnede). Er werd een onderscheid gemaakt tussen een vergrote sella met gave contouren en één met extrasellaire uitbreiding, waarbij destructie van de sella aanwezig was. Percentueel werd het grootste aantal tumoren met suprasellaire uitbreiding in de prolactinoom- en de niet-funktionerende groep gezien, dit verschil was echter niet significant. Het voorkomen van de overige tekenen van tumorgroei was bij de verschillende groepen ongeveer gelijkelijk verdeeld. Tussen de microadenoom groep (normale sella, dubbelcontour) en de macroadenoom groep kon geen significant verschil in uitval van endocriene functies (schildklier, bijnier en gonaden) worden aangetoond, omdat de microadenoom groep te klein was voor statistische bewerking.

normale sella	4	1	3		
dubbelcontour sella	3	2			
vergrote sella	3	2	3	3	
extrasellaire tumor	4	7	1	3	
suprasellaire tumor	6	14		6	4
totaal	20	26	7	12	4
	4	5	6	7	8

Fig. 5. Röntgenologische gegevens in de verschillende groepen.

GH (tabel 3 appendix).

Resultaten.

In figuur 6 staan de basale GH waarden in de verschillende groepen uitgezet. Er werden significant hogere GH spiegels gevonden in de cirrhose groep versus de normale groep ($p < 0.01$). De GH spiegels in groep 2 (langdurig gebruik van dopamine preparaten) zijn niet significant verschillend van de normale. Ook in de overige groepen (behalve uiteraard in de acromegale groep) zijn de spiegels niet verschillend van die van de normale. Er is geen verschil in hoogte tussen mannen en vrouwen. Het al of niet bestaan van hypogonadisme of postmenopauze beïnvloedt de spiegel niet.

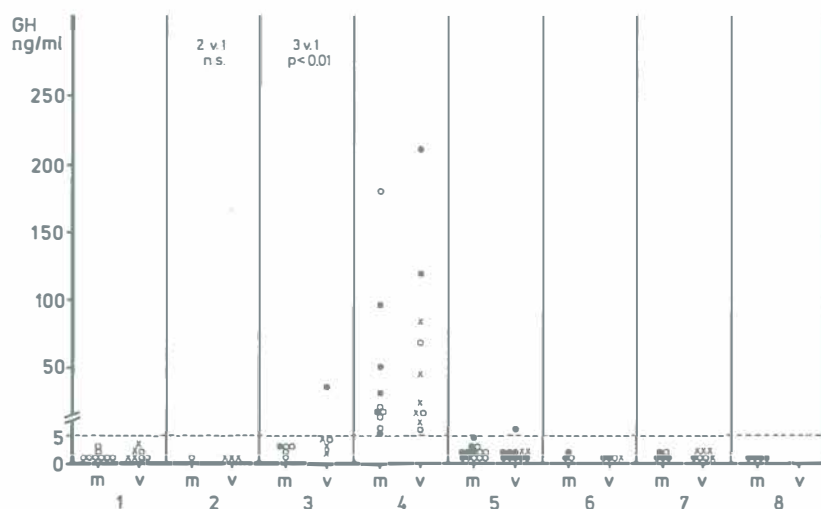


Fig. 6. Basale GH spiegels in de verschillende groepen. m = mannen; v = vrouwen; ° = normale gonadale functie; ● = hypogonadisme; × = postmenopauzaal; --- = bovengrens van de normaalwaarde.

In figuur 7 zijn alle GH stijgingen na lage dosis TRH opgenomen, die groter zijn dan 3 ng/ml. Aan de voorwaarden voor GH stijging, zoals die in hoofdstuk 2 genoemd zijn voldoen 5/10 in de cirrhose groep en 14/20 in de GH producerende groep (4/9 in de onbehandelde - en 10/11 in de behandelde groep). Uit de acromegale groep voldoen patient no. 13 en no. 18 niet aan de procentuele norm, maar stijgen wel meer dan 5 ng/ml. Onder

broomergocriptine blijken ze wel aan de procentuele norm te voldoen en worden daarom wel bij de genoemde 14 patiënten gerekend. Patiente no. 9 uit deze groep had een lage absolute stijging na de lage dosering TRH, maar na de hoge dosering viel de stijging juist boven de norm (3 ng/ml na 200 µg TRH en 6 ng/ml na 500). Daarmee komt het aantal van de aspecifiek reagerende patiënten in deze groep op 15 van de twintig. Het omgekeerde werd ook gezien: patient no. 16 uit groep 4 had wel een stijging na de lage dosering maar niet na de hoge.

In de prolactinoom groep bevond zich één patient (no. 8), die preoperatief niet, maar postoperatief wel boven de gestelde norm steeg: 3,4 ng/ml (77%) resp. 13,8 ng/ml (265%). Patiente no 14 uit deze groep reageerde op analoge wijze, hoewel nu de absolute stijging net niet te hoog was: 4,7 ng/ml (123%). In groep 7 (niet-funktionerende tumoren) toonde patient no 12 na de lage dosis geen en na de hoge dosis wel een stijging: 6,3 ng/ml (315%).

Zoals in figuur 7 te zien is, is er geen relatie tussen een al dan niet optredende GH stijging en de gonadale functie. Deze relatie bestaat evenmin t.a.v. de schildklier- en bijnierfunctie.

In geen van de groepen, uitgezonderd groep 4 (acromegalen), werd een

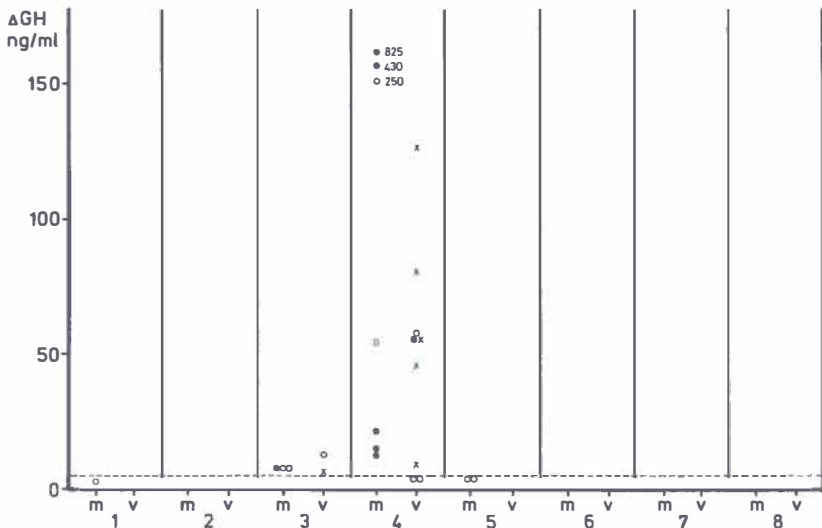


Fig. 7. Δ GH na TRH in de verschillende groepen. m = mannen; v = vrouwen; ° = normale gonadale functie; • = hypogonadisme; x = postmenopauzaal; --- = gedefinieerde ondergrens van een abnormale GH stijging.

GH respons op LH-RH gezien, die aan de gestelde normen voldeed. In groep 7 (niet-funktionerende tumoren) had patient no 12 na een hoge dosis LH-RH een respons van 4,8 ng/ml, terwijl na de lage dosering geen respons gezien werd, een zelfde reactie als bij de bovenbeschreven TRH test. In groep 4 vertoonden slechts twee patienten een stijging boven de gestelde norm (no 2 en no 3), beiden waren onbehandelde acromegalen. Patient no 13 een reeds behandelde acromegaal voldeed juist niet aan de norm (stijging 11,3 ng/ml, 41%).

In figuur 8 zijn de procentuele GH stijgingen na TRH en LH-RH gezamenlijk weergegeven voor de patienten uit groep 4. Eén patient reageerde alleen op LH-RH en één op zowel TRH als LH-RH. Hoge en lage doseringen LH-RH en TRH werden gegeven in de groepen 1 (tweemaal), 4 (vijfmaal), 5 (elfmaal), 6 (eenmaal) en 7 (achtmaal). Alleen in groep 7 werd, zoals reeds gemeld, op de hoge dosering TRH en LH-RH bij één patient een respons gezien, die niet op de lage dosering werd waargenomen.

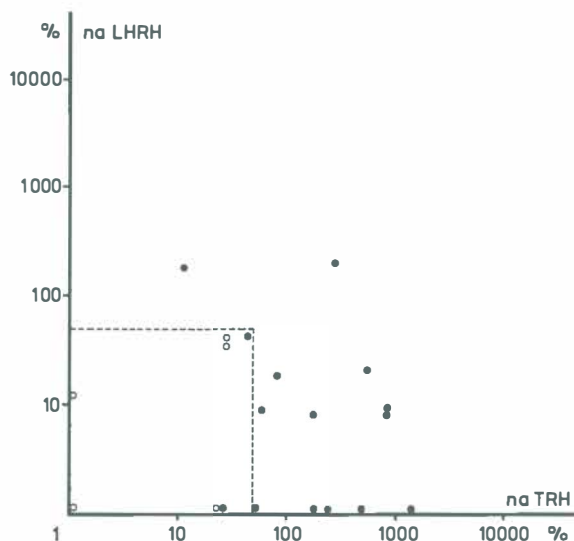


Fig. 8. Aspecifieke procentuele GH stijging na TRH en LHRH bij acromegalen. ° = stijging minder dan 5 ng/ml in beide testen; • = stijging meer dan 5 ng/ml in één of beide testen; --- = gedefinieerde ondergrens van een abnormale stijging.

In figuur 9 zijn de basale GH spiegels uitgezet voor- en tijdens broomergocriptine. Het betreft 17 acromegale patienten, 11 met een prolactinoom, 3 met een ACTH producerende tumor en 4 met een niet-funktionerende tumor. Een lagere spiegel in de acromegale groep hebben 13/17 patienten, slechts vijf hiervan komen onder de 5 ng/ml. In de prolactinoom groep hebben 6/11 een iets hogere spiegel. In de ACTH groep zijn geen duidelijke verschillen waar te nemen. In de niet-funktionerende groep werd één hogere spiegel gevonden.

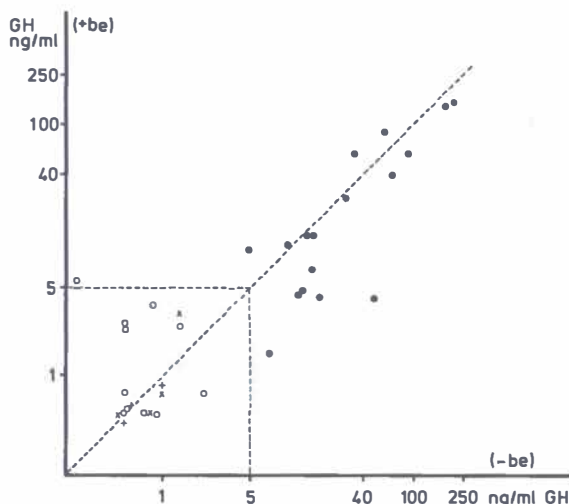


Fig. 9. Basale GH spiegels voor en tijdens broomergocriptine toediening. ● = acromegalen; ○ = patienten met prolactinomen; + = patienten met ACTH producerende tumoren; × = patienten met niet-funktionerende tumoren; be = broomergocriptine; --- = lijn van identiteit en bovengrens van de normale basale GH spiegel.

In figuur 10 zijn de GH spiegels weergegeven, na gebruik van 5 mg broomergocriptine gedurende één dag en vervolgens het beloop van de spiegels na verder ophogen van de dosering broomergocriptine bij langdurige toediening. Twee van de 7 patienten hadden na daling bij kortdurende toediening een stijging tijdens langdurige toediening van dezelfde dosering; het is natuurlijk mogelijk dat zij hun medicatie niet innamen. Uit de figuur blijkt verder, dat bij 2 van de drie patienten, bij wie de dosering i.v.m. onvoldoende suppressie werd opgehoogd boven de 5 mg geen verder effect werd bereikt. De GH spiegels na kortdurende toediening van 5 mg en langdurige toediening van 5 mg en hogere doseringen waren gemiddeld resp. 64%, 54% en 68% van de uitgangswaarden.

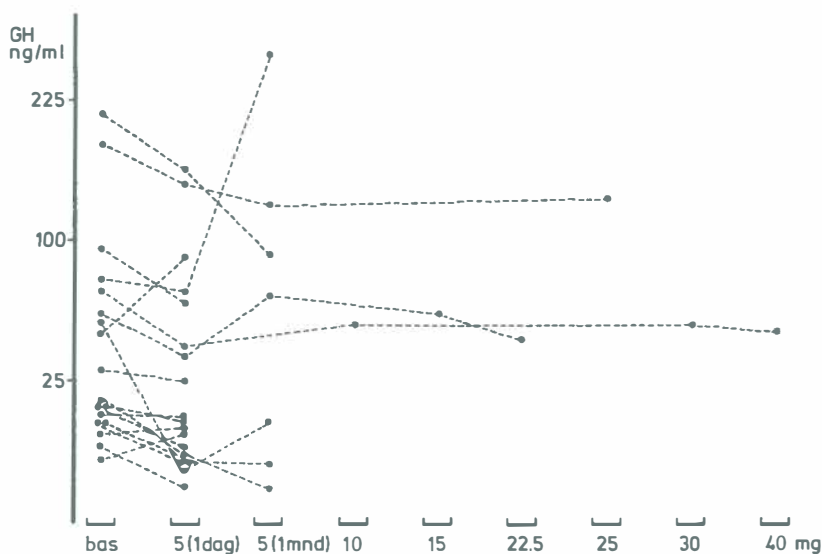


Fig. 10. GH beloop tijdens broomergocriptine gegeven gedurende resp. 1 dag en langer dan 1 maand.

In figuur 11 zijn de maximale GH spiegels van de acromegale patiënten na TRH zonder en tijdens broomergocriptine uitgezet. Rekening houdend met de variatiecoëfficiënt (15%) zijn er 5 patiënten van de 17, die niet op een zelfde wijze met een stijging reageren (4 lager en 1 hoger tijdens broomergocriptine). Er was geen relatie tussen de reactie van de patiënten, die tijdens broomergocriptine wel of niet daalden met de basale GH spiegels en de al dan niet lagere of hogere maximale GH spiegels na TRH tijdens broomergocriptine.

In figuur 12 zijn de GH stijgingen na TRH uitgezet als in figuur 11, maar nu in procenten. Zo weergegeven bleken 9/17 een hogere stijging na broomergocriptine te hebben, 4 bleven gelijk en 4 hadden een lagere stijging. Van deze laatste 4 hadden drie (no 7, 19 en 20) een onverwachte stijging van de basale GH spiegel. De vierde had daarentegen wel een daling (no 9). Van de vier patiënten met een gelijke respons op TRH hadden drie een nagenoeg gelijke basale spiegel, zowel voor als tijdens broomergocriptine (no 1, 8, 17). Bij patient no 2 was de basale spiegel na broomergocriptine wel lager. Er is een aanwijzing, dat bij de patiënten, die na de broomergocriptine wel beneden de 80% van de uitgangswaarde dalen vaker een hogere procentuele respons op TRH tijdens broomergocriptine

wordt gezien dan bij de patienten, die met hun GH spiegel (voorafgaand aan de TRH toediening) niet beneden de 80% dalen; 7/9 vs 2/8 ($0.05 < p < 0.10$). Bij patienten no 11 en 13 nam de procentuele stijging wel toe op TRH, hoewel de basale GH daling op broomergocriptine onvoldoende was (zie bespreking verderop).

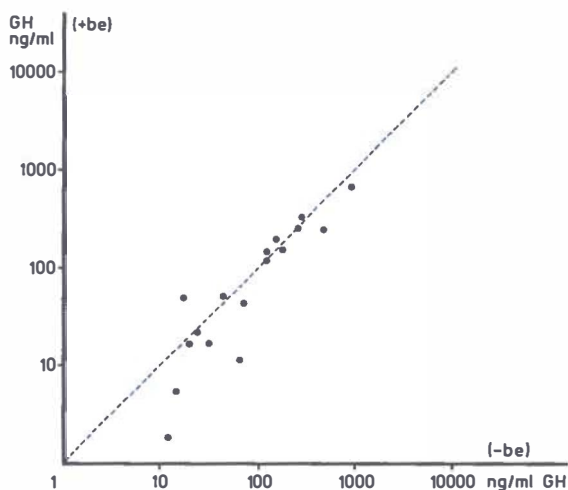


Fig. 11. Maximale GH stijging na TRH met/zonder broomergocriptine toediening bij acromegalen. --- = lijn van identiteit.

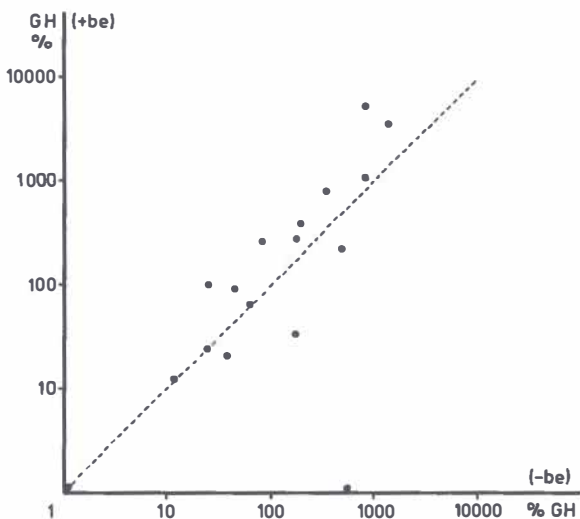


Fig. 12. Procentuele GH stijging na TRH met/zonder broomergocriptine toediening bij acromegalen. --- = lijn van identiteit.

In figuur 13 zijn de procentuele basale GH veranderingen tijdens broomergocriptine en de GH stijgingen na TRH zonder broomergocriptine weergegeven. Van de 17 patienten waren er 8, die op beide stoffen een respons toonden, van de overige 9 hadden 7 een respons hetzij op TRH hetzij op broomergocriptine. Er is geen relatie aan te tonen tussen de GH daling beneden 80% van de uitgangswaarde op het broomergocriptine en de aspecifieke respons van het GH op TRH. Dit geldt ook indien men de GH daling op broomergocriptine definieert als een daling beneden 100%, 90% of 50% van de uitgangswaarde (zie bespreking verderop).

De veranderingen van de basale GH spiegels en GH respons op TRH tijdens indometacine resp. cyproheptadine waren niet opmerkelijk.

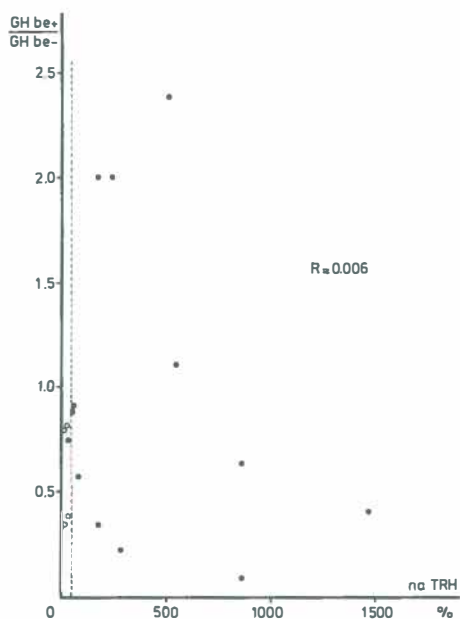


Fig. 13. $\frac{\text{Basale GH be+}}{\text{Basale GH be-}}$ uitgezet tegen de procentuele GH stijging na TRH (zonder broomergocriptine) bij acromegalen. • = stijging na TRH hoger dan 5 ng/ml; ° = stijging na TRH lager dan 5 ng/ml; --- = stijging van 50% van de basale GH spiegel na TRH.

In figuur 14 is het verloop van de GH spiegels weergegeven van een acromegale patient (no 4), tijdens somatostatine infuus alleen, na TRH injectie alléén en na TRH injectie gedurende een somatostatine infuus. Het GH daalt praktisch lineair gedurende het somatostatine infuus en bedraagt na negentig minuten 23% van de uitgangswaarde. Indien tijdens het infuus een TRH injectie wordt gegeven, wordt een lagere GH respons gezien (390 ng/ml = 587%) dan zonder somatostatine (825 ng/ml = 968%).

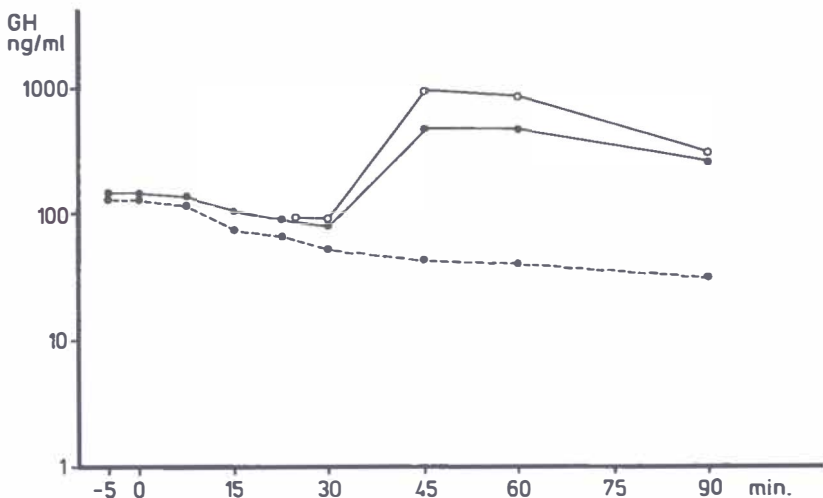


Fig. 14. GH spiegels bij een acromegale patient (groep 4, no. 4). ●-● = tijdens een somatostatine infuus (0 tot 90 minuten) + een bolus TRH (i.v.) op tijdstip 30 minuten; ●- - ● = tijdens een somatostatine infuus (0 tot 90 min); o-o = na TRH bolus (i.v.) op tijdstip 30 minuten.

In figuur 15 is het verloop van de GH spiegels tijdens een somatostatine infuus gecombineerd met een TRH injectie en het beloop na alleen een TRH injectie te zien bij twee patienten met levercirrhose (no 2 en no 10). Daar beide patienten een uitgebreid onderzoek ondergingen in verband met hun leverpathologie, waren wij in de gelegenheid bloed af te nemen uit de vena hepatica, via een katheter opgeschoven vanuit de vena femoralis. Beide patienten toonden een daling van de GH spiegels tijdens het somatostatine infuus. Patient no 2 toonde zonder het infuus na TRH een stijging van 6,5 ng/ml (325%), terwijl tijdens somatostatine een stijging van 1,9 ng/ml

(112%) gezien werd. Patient no 10 had zonder infuus slechts een minimale stijging na TRH: 1,8 ng/ml. Tijdens somatostatine was slechts een onderbreking van de daling waarneembaar na de TRH injectie, maar geen stijging. De spiegels in de vena hepatica waren allen lager dan in de armvene. De berekende gemiddelde GH extractie bedroeg 11,5% ($r = 0,9855$). Hierop wordt in hoofdstuk 5 nader ingegaan.

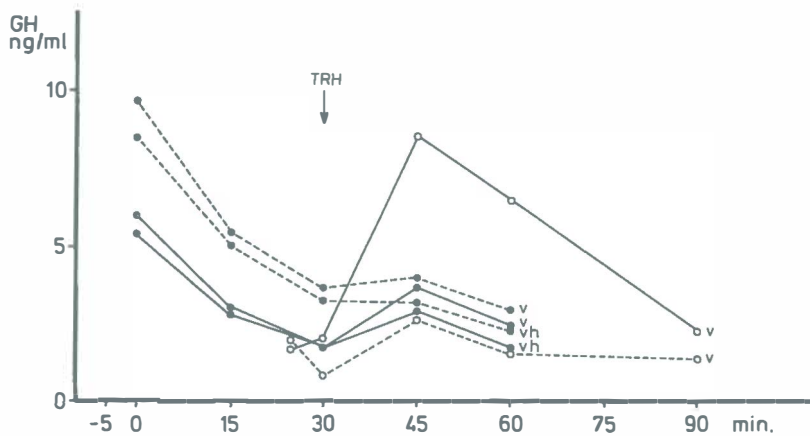


Fig. 15. GH spiegels bij 2 levercirrhose patienten (groep 3, no. 2 en no. 10). — = patient no. 2; ---- = patient no. 10; ● = tijdens somatostatine infuus (van 0 tot 90 minuten) + een bolus TRH op tijdstip 30 minuten; ○ = na bolus TRH op 30 minuten; v = vena cubiti; vh = vena hepatica.

Figuur 16 geeft de basale GH spiegels pre- en postoperatief van de patienten uit groep 4 weer. Vijf van de 7 hadden gedaalde spiegels (gemiddelde daling van deze 5 patienten was tot 30% van de uitgangswaarde). Slechts één patient had postoperatief een genormaliseerde spiegel: 5 ng/ml (patient no 13), deze hield echter wel een specifieke respons. Slechts één patient (no 7) had postoperatief ondanks een hoge spiegel geen specifieke respons meer.

In figuur 17 is het verloop van de basale GH spiegels te zien na bestraling: na een half jaar, na 1 jaar, na 2 jaar en na 3 jaar. Gemiddeld was na een half jaar de waarde 92%, na 1 jaar 63% en na 2 jaar 39% van de uitgangswaarde.

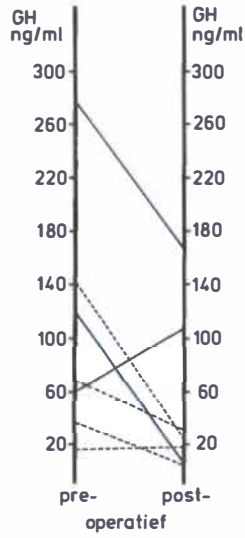


Fig. 16. Basale GH spiegels pré- en postoperatief van acromegalen. — = transfrontale operatie; ---- = transsphenoidale operatie.

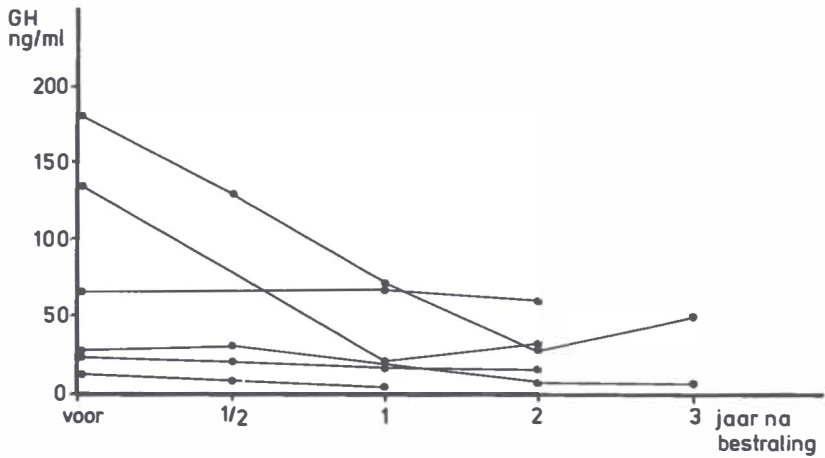


Fig. 17. Beloop van GH spiegels na bestraling bij acromegalen.

Bespreking.

Zoals blijkt uit figuur 6 worden de bevindingen uit de literatuur bevestigd, dat de basale GH spiegels bij patiënten met levercirrhose (groep 3) hoger zijn dan bij normale personen (groep 1) (220, 221). Op de oorzaak hiervan en van de aspecifieke respons na TRH, die bij 5/10 patiënten gezien werd (dit is minder dan in de literatuur vermeld wordt, zie inleiding), wordt in hoofdstuk 5 nog nader ingegaan. Langdurig gebruik van dopaminerge stoffen veroorzaakt geen verhoogde GH spiegels (groep 2).

De aspecifieke respons van het GH na TRH wordt bij onze acromegale patiënten bij 15/20 gevallen gezien, hetgeen overeenkomt met de bevindingen in de literatuur (200, 201, 202, 203, 204). De respons na LHRH wordt in deze studie minder veelvuldig aangetroffen, dan in de literatuur wordt vermeld (204, 205, 206). Met uitzondering van de uitkomst bij twee van de 15 patiënten is de respons na TRH een konstante bevinding getuige de reproduceerbaarheid zowel bij hoge als bij lage dosering TRH. Indien de criteria voor een stijging strak worden gehanteerd, is de GH respons op TRH geen diagnosticum voor andere dan GH producerende tumoren: bij twee van de in totaal 49 niet GH producerende tumoren werd een aspecifieke respons gezien, die echter niet bij alle verrichte testen kon worden gereproduceerd. De vraag of het als een parameter kan gelden voor het al dan niet volledig verwijderd zijn van de GH producerende tumor na operatie, zoals Faglia (254) meent, is op grond van deze studie moeilijk te beantwoorden i.v.m. het geringe aantal patiënten. Eén patient had postoperatief normale spiegels, maar hield nog wel een aspecifieke respons, terwijl bij een andere patient de GH spiegels te hoog bleven, maar de respons verdwenen was. In het laatste geval is de mogelijkheid niet uitgesloten, dat de tumor uit cellen bestond die al dan niet receptoren voor TRH hadden en dat bij operatie het deel met receptoren verwijderd werd. Op de vraag of de aspecifieke respons het gevolg is van aspecifieke receptoren, dan wel van een dysregulatie in de hypothalamus, zal in hoofdstuk 4 worden ingegaan.

Voor de verlaging van de GH spiegels is in deze studie kortdurend en mogelijk ook langdurend toegediend broomergocriptine minder effectief dan een operatie. Het lijkt erop dat althans op langere termijn bestraling het meest effectief is. De resultaten na bestraling bij dit geringe aantal patiënten zijn gunstiger dan in de literatuur wordt opgegeven. Eastman (255) meldt bij 47 patiënten na 2 jaar een gemiddelde spiegel van 51%, na 5 jaar 23% en na 10 jaar 23% van de uitgangswaarde. In dezelfde studie heeft 42% van de patiënten na 5 jaar een spiegel beneden 5 ng/ml, na 10 jaar 69% van de

patienten. Procentueel weergegeven zijn de resultaten van de GH daling na operatie ongunstiger dan in de literatuur wordt opgegeven. Williams (256) meldt bij 48 tevoren niet behandelde patienten na transssphenoidale operatie postoperatief een spiegel van gemiddeld 14% van de preoperatieve spiegel. Van deze patienten had 65% een spiegel beneden de 5 ng/ml. De selectie in onze groep is echter aanmerkelijk ongunstiger: drie van de 7 geopereerde patienten waren tevoren reeds behandeld (2 bestraald en 1 geopereerd), terwijl drie van de 7 transfrontaal werden benaderd i.v.m. de uitgebreidheid van de tumor. Sommigen menen, dat een operatie altijd gevolgd moet worden door een bestraling, daar er waarschijnlijk na een selectieve transssphenoidale hypofysectomie adenoomweefsel achter blijft (257). Tijdens chronische toediening van broomergocriptine worden in de literatuur klinische en biochemische verbeteringen (dit verloopt niet altijd parallel) gezien bij 60 tot 80% van de patienten met doseringen tussen de 20 en 40 mg. per dag (257). Wass (258) kon bij 15 van de 58 patienten de GH spiegel doen dalen onder de 5 ng/ml.

Uit het feit dat de GH afgifte na TRH tijdens broomergocriptine niet lager is dan zonder broomergocriptine (figuur 11) en er een trend gevonden werd, dat er procentueel t.o.v. de basale GH spiegel een toename van de afgifte na TRH tijdens broomergocriptine is (figuur 12), zou men kunnen konkluderen, dat broomergocriptine m.b.t. het GH wel de release maar niet of in geringe mate de synthese remt. Dit wordt bevestigd door een morfologische studie (259) m.b.v. elektronenmicroscopie van hypofyseadenomen van acromegalen na broomergocriptine behandeling, waarbij een toename van het aantal granula werd gezien in de GH producerende cellen, terwijl het endoplasmatisch reticulum was gedilateerd als uiting van eiwitsynthese. De tweede konklusie is, dat het TRH op een andere receptor van de hypofysecel aangrijpt dan het broomergocriptine, aangezien aanwijzingen voor een antagonerend effect ontbreken (figuur 11). In dit verband kan nog worden vermeld, dat het GH verlagend effect van broomergocriptine mede veroorzaakt wordt door een verhoogde klaring van het GH door lever en nieren (260).

Luizzi (208) meende onder de acromegale patienten een groep „responders” (respons op TRH en broomergocriptine) en „non-responders” (op geen van beide respons) te kunnen onderscheiden. In deze studie (figuur 13) kon deze relatie echter niet bevestigd worden. Uit bovenstaande lijkt dit ook niet logisch te zijn, immers beide stoffen werken waarschijnlijk via verschillende receptoren.

Het somatostatine lijkt i.t.t. broomergocriptine naast de release ook de synthese van het GH te remmen (figuur 14 en 15), want de absolute en procentuele respons na TRH tijdens somatostatine was kleiner dan zonder deze stof. Somatostatine lijkt zeer effectief m.b.t. de verlaging van de GH spiegels en zou eventueel de GH spiegels geheel kunnen normaliseren tijdens langere toediening (zie ook inleiding).

PRL.

Resultaten.

In figuur 18 staan de PRL spiegels in de verschillende groepen gerangschikt. De spiegels in de groepen 2 (langdurig dopamine gebruik) en 3 (levercirrhose) zijn niet verschillend van die in de controlegroep en vallen allen onder de gestelde grenswaarde. In de acromegale groep hebben 8/20 patiënten een te hoge PRL spiegel. Dit geldt ook voor 1/7 patiënten in de ACTH- en 1/4 in de craniopharyngeoom groep. De patient met een verhoogde PRL spiegel (no 7) in de niet-funktionerende groep had een primaire hypothyreoidie; na goede schildkliersubstitutie zakte de spiegel onder de 750 mE/l.

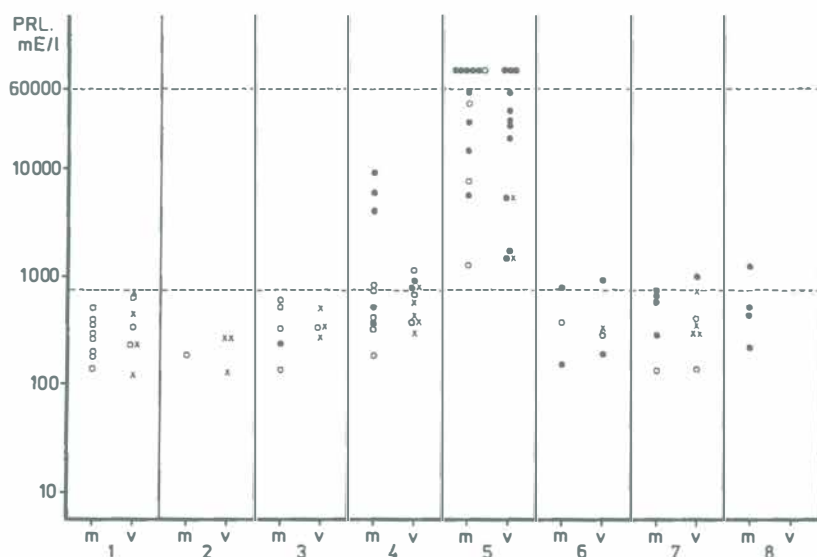


Fig. 18. De basale PRL spiegels in de verschillende groepen. m = mannen; v = vrouwen; ● = normale gonadale functie; * = gestoorde gonadale functie; × = postmenopauzaal; --- = bovengrens normale gebied en markering van PRL spiegel van 60.000 mE/l of meer.

Wanneer alle groepen tesamen bestudeerd worden, blijkt een groter aantal mannen met hyperprolactinemie een te lage testosteron spiegel te hebben vergeleken met de mannen met een normale PRL spiegel ($p \leq 0.05$). Indien echter de postoperatieve patienten niet meegeteld worden, verdwijnt dit verschil. Bij de vrouwen met hyperprolactinemie komt altijd amenorrhoe voor en dit verschilt significant t.o.v. vrouwen met een normale prolactine spiegel en een tumor ($p \leq 0.01$). De patiente (no 17) in groep 4 met een verhoogde prolactinespiegel zonder (bekende) amenorrhoe, gebruikte orale anticonceptiva. Het is dus niet zeker of ze spontaan een normale cyclus gehad zou hebben en of de orale anticonceptiva zelf van invloed zijn geweest op de PRL spiegel. De absolute PRL stijgingen na TRH in de afzonderlijke groepen zijn niet verschillend van elkaar en tonen grote spreidingen. Wel tonen in de prolactinoom groep 5 patienten geen PRL stijgingen.

In figuur 19 zijn de procentuele stijgingen na toediening van TRH in de verschillende groepen vermeld. Er blijkt in de normale groep een aanzienlijke spreiding te bestaan. De met dopamine preparaten behandelde groep

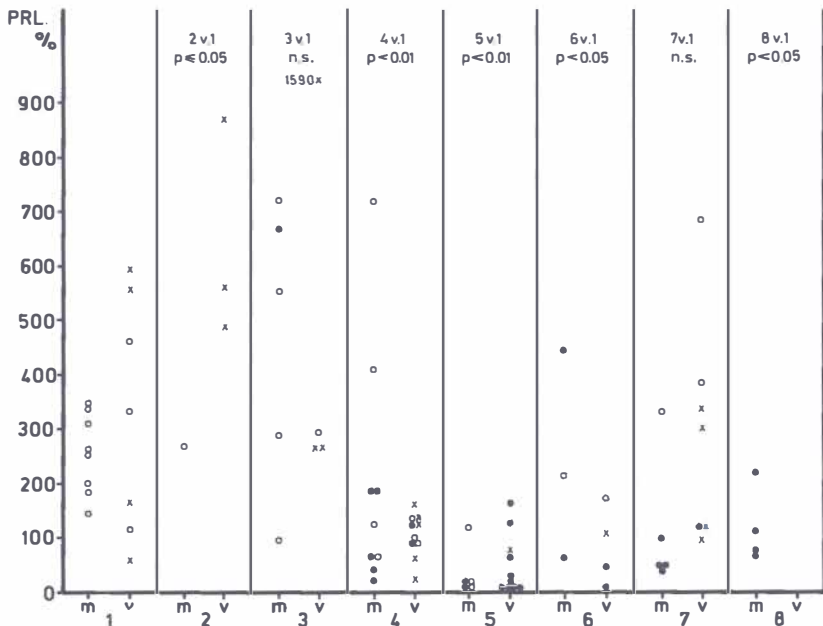


Fig. 19. Procentuele PRL stijging na TRH in de verschillende groepen. * = normale gonadale functie; • = gestoorde gonadale functie; x = postmenopauzaal; m = mannen; v = vrouwen.

had een significant hogere respons ($p < 0.05$). De acromegale groep, de prolactinoom groep, de ACTH producerende tumor groep en de cranio-pharyngeoom groep hebben een significant lagere PRL respons (resp. $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$) dan de normale. Er bestaat echter wel een overlap, die in de prolactinoom groep het kleinst is. Anderzijds kwam een respons van minder dan 100% slechts bij 1/15 personen in de normale groep voor. De respons in de niet-funktionerende tumor groep verschilde niet van die in de normale groep.

In figuur 20 zijn van zowel normale personen als van patienten met een prolactinoom uitgezet, semi logaritmisch, de basale PRL spiegels en de procentuele stijgingen van PRL na TRH. Bij de normale personen blijkt er een negatieve correlatie tussen deze beide te bestaan ($R = -0,5571$). De uitkomsten van de patienten met een prolactinoom liggen in meer of mindere mate in het vervolg van deze curve.

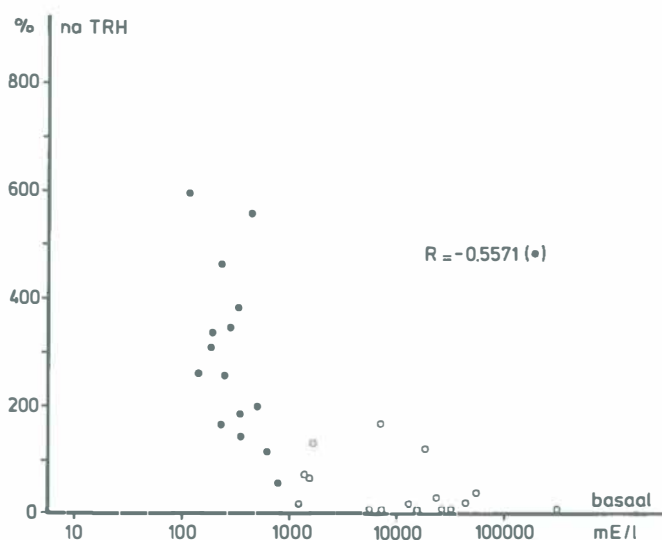


Fig. 20. Basale PRL spiegels afgezet tegen de procentuele PRL stijging na TRH toediening. ● = normalen; ○ = patienten met een prolactinoom.

In figuur 21 zijn de grenzen getrokken, waarbinnen zich de normale personen in figuur 20 bevinden. Vervolgens zijn de basale PRL spiegels en de procentuele PRL stijgingen uitgezet van de patienten uit groep 7 (niet-funktionierend) en die van de patienten met een prolactinoom nadat de PRL

In figuur 22 zijn de procentuele stijgingen van het PRL na TRH zowel zonder als tijdens broomergocriptine uitgezet voor patiënten met acromegalie en patiënten met een prolactinoom. Zeven van de 7 patiënten met een prolactinoom hadden een hogere procentuele respons tijdens broomergocriptine, maar slechts negen van de 16 met acromegalie. Van deze negen waren er twee, die een basale spiegel juist boven de 750 mE/l hadden.

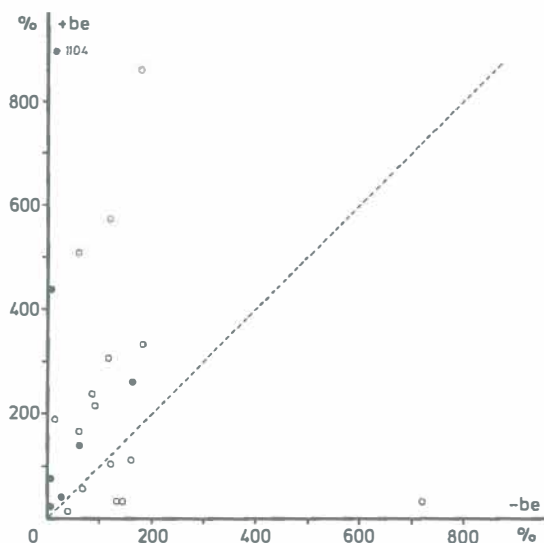


Fig. 22. Procentuele PRL stijging na TRH zonder en tijdens broomergocriptine bij patiënten met acromegalie (○) en patiënten met een prolactinoom (●).

Figuur 23 toont de PRL spiegels voor en na tweemaal 2,5 mg broomergocriptine gegeven gedurende resp. één dag, één maand, twee maanden, en zes maanden. Te zien is dat alle 13 patiënten met een prolactinoom een daling van de spiegels hebben na één dag therapie. Slechts twee patiënten met de laagste basale spiegels hadden een daling tot beneden de bovengrens van het normaalwaarde-gebied. De gemiddelde daling bedroeg 71%. Indien de medicatie in dezelfde dosering langer werd gegeven, trad bij de vier vervolgde patiënten na een half jaar een daling tot beneden de bovengrens van normaal op.

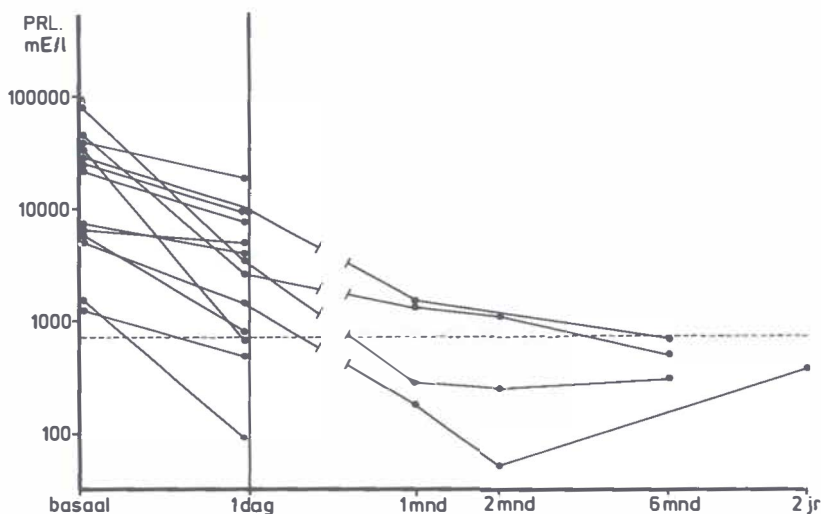


Fig. 23. Beloop van de PRL spiegels tijdens 5 mg broomergocriptine toediening bij patiënten met een prolactinoom. --- = bovengrens van de normale PRL spiegel.

Figuur 24 toont de PRL spiegels in de tijd na bestraling. Het betreft slechts drie patiënten. De gemiddelde daling na 3 maanden is 25%, na 6 maanden 43%, na 12 maanden 53% en na 24 maanden 85% van de uitgangswaarde. De patient die twee en een half jaar vervolgd kon worden had nog steeds een verhoogde spiegel.

Figuur 25 laat de spiegels voor en onmiddellijk na operatie zien, alsmede het beloop van de spiegels indien geen verdere therapie werd toegepast, gedurende twee jaar postoperatief. Totaal betreft het 13 patiënten; drie werden transsfenoïdaal, de overige transfrontaal geopereerd. Eén transsfenoïdaal geopereerde patient toonde geen daling, de overigen hadden allen een daling van de PRL spiegel. De gemiddelde daling bedroeg 71%, slechts twee hadden postoperatief een spiegel die normaal was. Deze twee patiënten hadden ook preoperatief de laagste spiegels. Vijf van de zes postoperatief vervolgde patiënten toonden weer een stijging van de PRL spiegel.

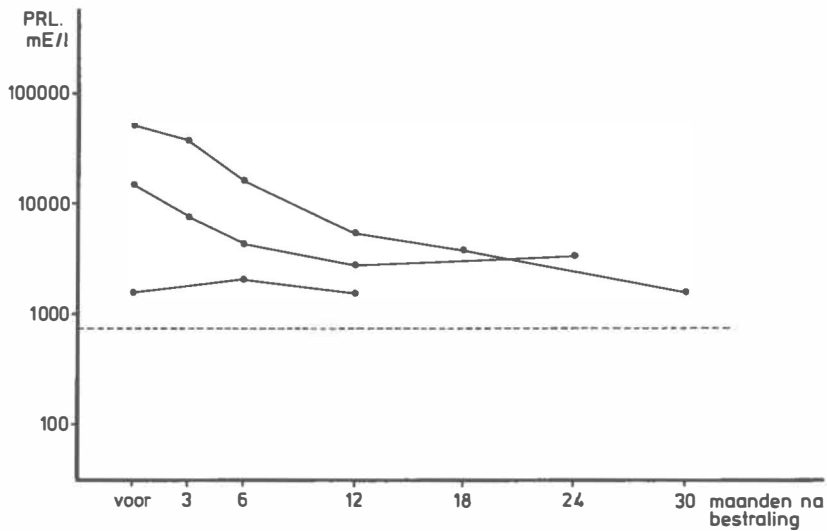


Fig. 24. Verloop van de PRL spiegels voor en na bestraling bij patiënten met een prolactinoom. --- = bovengrens van de normaalwaarde.

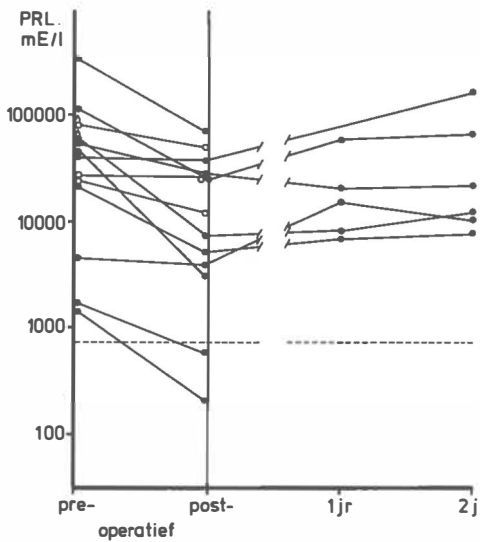


Fig. 25. Verloop van de PRL spiegels pré- en postoperatief. ° = transsphenoidale operatie. ● = transfrontale operatie; --- = bovengrens van de normaalwaarde.

Bespreking.

Men kan de aanwezigheid van verhoogde PRL spiegels bij hypofysetumoren op twee manieren verklaren. Ten eerste door toename van PRL producerende cellen zelf (prolactinoom), ten tweede door uitval van het „prolactin inhibiting factor” t.g.v. hetzij destructie van de hypothalamus (bv. craniopharyngeoom) hetzij onderbreking c.q. beschadiging van de hypofysesteel (bv. door suprasellaire uitbreiding van de tumoren). Veelal zullen er combinaties van deze oorzaken bestaan. Acht van de 20 acromegalen in onze serie hebben een verhoogde PRL spiegel, ze hebben zg. „mixed tumours”. In de literatuur worden getallen opgegeven, die hiermee overeenkomen: in één serie 44 van de 104 verzamelde acromegalen (261). Of de hormonen door één cel of door verschillende cellen (adenoomcellen en normale cellen door uitval van het PIF) worden geproduceerd, is onduidelijk. Lamberts meent, dat op grond van een door hem gevonden correlatie tussen PRL respons en GH respons op broomergocriptine enerzijds en op TRH anderzijds, de hormonen door de tumor worden geproduceerd (261). Wij vinden deze correlatie niet.

Een verhoogde PRL spiegel bij primaire hypothyreoïdie, zoals de patient (no 1) uit groep 7 vertoont, wordt door Honbo e.a. bij 39% van de patienten met onbehandelde hypothyreoïdie gezien. Gemiddeld was de PRL spiegel hoger dan bij normalen en de hoogste spiegel van de onderzochte 49 patienten met hypothyreoïdie bedroeg 1176 mE/l (262). Een onbehandelde primaire hypothyreoïdie kan tot een hypofysetumor leiden (263), zie onder TSH.

Verhoogde PRL spiegels bij de patienten met levercirrhose hebben wij niet gevonden. In de literatuur worden tegenstrijdige mededelingen over hyperprolactinemie en levercirrhose gedaan. Tarquini meldt wel een gestoord dagritme, maar een normale gemiddelde spiegel over de dag (264). Van Thiel vond bij alcoholische levercirrhose in combinatie met gynecomastie significant hogere PRL spiegels dan bij alcoholische levercirrhose alleen (265). Yung vond bij autopsie van cirrhosepatienten aanmerkelijk meer PRL producerende hypofysecellen en hyperplasie van deze cellen dan bij normalen (266). Tot op heden werd echter nog geen verhoogd aantal microadenomen bij patienten met cirrhose waargenomen, maar Van Thiel meent, dat dit wel mogelijk zou kunnen zijn en denkt dat de oorzaak zou kunnen liggen in de verhoogde oestron spiegels, die hij vond (265).

Bij de man kan hyperprolactinemie impotentie, lage testosteron spiegels

en oligospermie veroorzaken (267, 268). Impotentie en lage testosteron spiegels bij hyperprolactinemie gaan niet altijd samen (267, 268). Broomergocriptine, dat de PRL spiegels normaliseert, doet in de meeste gevallen de testosteronspiegels stijgen (267, 268). Carter meent dat de lage testosteronspiegels door hyperprolactinemie niet op gonadaal maar op hypofysair of hypothalaam niveau worden veroorzaakt (268). Impotentie bij normale testosteronspiegels kan met broomergocriptine verbeteren. Mogelijk is de impotentie in deze gevallen het gevolg van een verminderde perifere omzetting van het testosteron in het dihydrotestosteron onder invloed van het 5-alpha-reduktase (268). In onze studie vinden wij echter geen verschil tussen de testosteron spiegels van niet-geopereerde patienten met een hypofysetumor met en zonder hyperprolactinemie. De lage testosteron spiegels lijken het gevolg van andere oorzaken b.v. onderbreking van de hypofysesteel of verdringing van de LH, FSH producerende cellen. De discrepantie tussen onze bevindingen en de bovengenoemde studies kan veroorzaakt zijn doordat men de testosteronspiegels niet vergeleken heeft met die van patienten met niet-prolactine producerende tumoren. De relatie tussen de testosteron spiegel en de PRL spiegel bij prolactinomen is daarom mogelijk niet een directe, maar een gevolg van de PRL spiegel als „tumourmarker”, die de grootte van het prolactinoom aangeeft. De relatie tussen de hoogte van de PRL spiegel en de tumorgrootte werd al eerder in de literatuur vermeld (269). Wel wordt door onze studie de in de literatuur gevonden relatie tussen amenorrhoe en hyperprolactinemie bevestigd. Hyperprolactinemie wordt bij 13 tot 28% van alle vrouwen met secundaire amenorrhoe gezien (43). De oorzaak hiervan zou in de eerste plaats liggen op hypothalaam niveau door de afwezigheid van cyclische afgifte van LH-RH of door remming van de positieve feed-back (311); in de tweede plaats door ongevoeligheid van de hypofysecel voor LH-RH, hoewel de LH en FSH afgifte na exogeen LH-RH meestal normaal is; in de derde plaats een direct remmend effect op het niveau van de ovariae (43). Broomergocriptine kan de cyclus bij verreweg de meeste vrouwen doen terugkeren en daarmee de voorwaarde scheppen voor een gewenste graviditeit (270).

De diagnostiek ten aanzien van het al dan niet bestaan van een prolactinoom bij hyperprolactinemie kan soms moeilijk zijn. Spiegels boven de 6000 tot 9000 mE/l wijzen altijd op een tumor (43). Het gebied echter tussen normaal en de bovengenoemde grens levert problemen op. Er is wel gesuggereerd, dat de afwezigheid (<100%) van een procentuele PRL stijging na TRH toediening, zou wijzen op een tumor (autonome functie)

(271). Uit figuur 20 blijkt echter dat dit niet zonder meer het geval is: bij normalen bestaat een negatieve correlatie tussen de basale spiegel en de procentuele stijging na TRH. Dit zou dan niet verklaard worden door afwezigheid van receptoren voor TRH, maar door het feit dat de PRL producerende cellen ontremd zijn (variatie van het PIF). Dit geldt ook voor de prolactinomen. Er bestaat een vergrote synthese, maar geen „pool” meer in de hypofysecel. Morfologisch wordt dit gesteund door het feit dat er veelal chromofobe adenomen worden aangetroffen, die dus niet aankleuren omdat er geen hormoon gestapeld wordt en door het feit dat bij elektronenmicroscopisch onderzoek meestal een tumor met weinig korrels in het cytoplasma wordt aangetroffen (11, 272). Zodra er tijdens broomergocriptine toediening een daling van de PRL spiegel optreedt, neemt de procentuele release van PRL na TRH toe: dit werd bij alle 7 patienten in figuur 22 waargenomen. Waarschijnlijk is daarnaast sprake van een tweede groep prolactinomen. In figuur 20 hebben een tweetal patienten met een prolactinoom een hogere procentuele respons dan op grond van de curve kon worden verwacht. Mogelijk representeren deze de tumoren, die niet door een uitval van het PIF ontstaan, maar door een ongeremde proliferatie van de hypofyse PRL cellen en die bij elektronenmicroscopisch onderzoek wel korrels hebben (272).

Onder de niet-funktionerende tumoren lijken er twee groepen te bestaan: één met onvoldoende en één met voldoende stijging van het PRL na TRH (figuur 21). Onvoldoende stijging zou kunnen berusten op verdringing van PRL producerende cellen of afwezigheid van receptoren voor TRH op deze cellen.

Hoewel broomergocriptine, zoals dit ook voor het GH het geval is (zie onder GH), de release van PRL remt, heeft het waarschijnlijk ook een effect op de synthese. In figuur 22 is namelijk te zien dat bij een aantal acromegalen met een normale PRL spiegel de procentuele PRL stijging na TRH gedurende het gebruik van broomergocriptine juist daalt. Bovendien wordt bij alle acromegalen tijdens broomergocriptine een lagere absolute stijging na TRH gezien. Een verder argument is het feit, dat Von Werder na langdurig (5 tot 10 maanden) gebruik van broomergocriptine bij patienten met hyperprolactinemie, na staken van de medicatie een permanentedaling waarnam van de PRL spiegel (273). Ook de casuïstische mededelingen over de afname van de tumorgrootte (273, 274) zijn aanwijzingen, dat broomergocriptine meer doet dan remming van de PRL afgifte alléén.

Broomergocriptine blijkt ook in onze studie in zeer lage doseringen al in

staat de PRL spiegels te normaliseren. Alle patienten toonden na één dag therapie met 5 mg broomergocriptine reeds een aanzienlijke daling van de spiegels. Von Werder vond, dat hoge doseringen tot 20 of 40 mg per dag nodig waren om de spiegels boven de 100.000 mE/l te normaliseren (273). Hij slaagde er niet in enkele zeer hoge spiegels (>100.000 mE/l) tot een normaal niveau terug te brengen. Indien de spiegels daarentegen onder de 10.000 mE/l waren, bereikte hij na ± 2 maanden veelal normale spiegels. Wij konden de spiegels van twee patienten die 15.000 mE/l of meer bedroegen met een minimale dosering na 6 maanden normaliseren (figuur 23).

Met name door Hardy worden zeer gunstige resultaten gemeld ten aanzien van normalisatie van de PRL spiegels na transssphenoïdale hypofyse operaties: bij 80 tot 90% van de patienten met microadenomen en 40 tot 50% met macroadenomen (275). In de Europese literatuur worden minder gunstige resultaten beschreven. Fahlbusch doet melding van 22 transssphenoïdaal geopereerde patienten (13 selectief en 9 niet selectief): slechts 7 hadden postoperatief normale spiegels en deze hadden bovendien preoperatief, op één na, ook de laagste spiegels (269). Giovanelli vermeldt bij 11 van 25 patienten na transssphenoïdale operatie een normale spiegel (276). Dat onze resultaten ongunstiger zijn (slechts twee van de 13 hadden postoperatief normale spiegels), kan berusten op de selectie van de patienten. Er werden 10 patienten transfrontaal geopereerd. De overige drie konden wel transssphenoïdaal geopereerd worden, hiervan hadden twee postoperatief lagere maar geen normale spiegels. Uit figuur 25 blijkt, dat indien men postoperatief geen verdere therapie geeft, de PRL spiegels weer gaan stijgen. In het algemeen is men van mening dat aanvullende therapie gegeven moet worden, indien de PRL spiegels postoperatief niet genormaliseerd zijn.

Eén van de mogelijkheden hiertoe is radiotherapie. In een publicatie worden 13 patienten beschreven, die postoperatief bestraald werden. Slechts twee hadden na twee jaar een lagere PRL spiegel en één had een verbetering van de visus (277). In ons materiaal bevinden zich drie patienten die alleen bestraald werden. Het bleek, dat na $2\frac{1}{2}$ jaar de PRL spiegels nog niet genormaliseerd waren. De radiotherapie was hier dus op de lange termijn welenigszins effectief, maar op de korte termijn ongeschikt voor herstel van de cyclus bij de vrouw en verbetering van de potentie bij de man, alsmede verbetering van de bedreigde visus. In de literatuur wordt bovendien na bestraling op de lange termijn soms uitval van andere hypofysefuncties gevonden. Een andere vorm van radiotherapie is de ^{90}Y implantatie (20.000

rad) in de hypofyse. Kelly meldde een gemiddelde daling van het PRL van 60% over een periode van 1 tot 76 maanden (gemiddeld 27 maanden). Twee patienten (die tevoren ook de laagste spiegels hadden) kregen normale spiegels. Drie van de 13 patienten met kinderwens werden tenslotte, zonder verdere therapie zwanger. Hypofyseuitval, tevoren nog niet aanwezig, werd niet gezien (278). Deze resultaten lijken in ieder geval beter dan de uitwendige radiotherapie, maar ook hier geldt hoe hoger de PRL spiegels en hoe groter de tumor des te slechter zijn de resultaten.

ACTH

Resultaten en bespreking

Uit figuur 26 blijkt, dat de ACTH spiegels ook bij de normale personen boven de in ons laboratorium geldende bovengrens van normaal (80 pg/ml) kunnen liggen. De drie patienten met een d.m.v. een metyrapone test vastgestelde gestoorde ACTH reserve blijken spiegels te hebben, die niet onder de overige spiegels liggen. De basale ACTH spiegels geven dus geen informatie omtrent een eventueel tekort van de ACTH reserve. De Lange toonde aan dat ACTH spiegels, gemeten tijdens een metyrapone test ook geen betrouwbare informatie geven (253). Voorts valt op dat de drie patienten (no 2, 3, 6) uit groep 6 met de ziekte van Cushing (ze hadden alle drie bijnierhyperplasie) normale of zelfs lage spiegels hebben: resp. 80, 50 en 10 pg/ml. Van hen had patient no 2 een pathologische sella. Basale ACTH spiegels geven dus m.b.t. de ziekte van Cushing geen of nauwelijks informatie. In de literatuur wordt vermeld, dat 50% van de mensen met hypofyse afhankelijke ziekte van Cushing een normale ACTH spiegel hebben (279, 280). De verklaring hiervoor zou kunnen zijn, dat de hoge cortisol spiegels door een negatieve feed-back de ACTH spiegels toch weer verlagen. Er bestaat dan een hoger setpoint.

Na bijnierextirpatie i.v.m. de ziekte van Cushing (zoals dat tot nu toe gebruikelijk was) bestaat in 10% van de gevallen (waarschijnlijk ligt dit getal hoger) het gevaar voor het ontstaan van het syndroom van Nelson (281). Hierbij treedt, door het wegvallen van de negatieve feed-back van het cortisol, proliferatie van het hypofysevoorkwabweefsel en vervolgens een adenoom op, hetgeen gepaard gaat met hyperpigmentatie t.g.v. gelijktijdige afgifte van het LPH (zie inleiding). Twee van onze patienten (no 4, 5) hadden deze afwijking. Ze hadden een vergrote sella. De ACTH spiegels

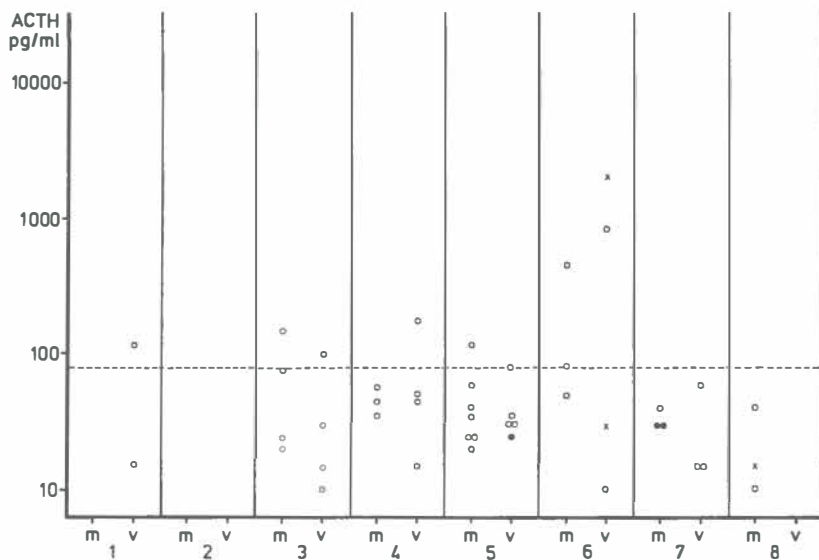


Fig. 26. Basale ACTH spiegels in de verschillende groepen. m = mannen; v = vrouwen; ● = gestoorde ACTH reserve; × = bijniersubstitutie i.v.m. gestoorde ACTH reserve; --- = bovengrens van normaal.

waren 2000 (no 5) en 30 pg/ml (no 4). Patient no 4 had een vergrote sella en sterk fluktuerende ACTH spiegels, gemeten op verschillende dagen tijdens cortisonacetaat-therapie (30, 325, 150 en 275 pg/ml). Deze patient was de enige van alle geteste patienten, die een duidelijke aspecifieke ACTH stijging toonde op TRH: basaal 30 pg/ml, na vijftien minuten 230 pg/ml, gevolgd door een daling tot 130 pg/ml na twee uur. Ook na LH-RH was er een respons: basaal 150 pg/ml, na dertig minuten 285 pg/ml, gevolgd door een daling tot 180 pg/ml na twee uur. Patient no 7 had zowel op LH-RH als op TRH een stijging tot zestig minuten: resp. van 275 pg/ml naar 765 pg/ml en 490 pg/ml naar 975 pg/ml. De overige patienten toonden soms wel stijgingen (maximaal 40 pg/ml), die echter niet door dalingen werden gevolgd en waarschijnlijk aan fysiologische schommelingen moeten worden toegeschreven. De ACTH spiegels (zie ook inleiding) kunnen gemeten met korte tijdsintervallen bij normale personen grote schommelingen vertonen, die dicht in de buurt van de 40 pg/ml kunnen liggen. Bij de ziekte van Cushing en het syndroom van Nelson kunnen de schommelingen nog groter zijn: in één studie bij twee patienten met de ziekte van Cushing, van 340

pg/ml naar 36 pg/ml en van 170 pg/ml tot 40 pg/ml, terwijl bij een patient na bijnierextirpatie een spontane daling van 1050 tot 47 pg/ml werd gevonden; bij allen was het dag-nacht ritme afwezig (282). De genoemde patient met de aspecifieke respons had tijdens broomergocriptine medicatie geen abnormale stijging na LH-RH of TRH meer d.w.z. er trad nu na beide stoffen een aanhoudende stijging op tot 240 minuten na inspuiting tot maximaal 95 pg/ml. Krieger meldt, dat zij de aspecifieke respons bij een patient met het syndroom van Nelson d.m.v. cyproheptadine kon doen verdwijnen (283). De door haar (284) en ook door anderen gemelde daling van de ACTH spiegels en zelfs verdwijning van de ziekteverschijnselen bij de ziekte van Cushing, werd bij één door ons geteste patient met de ziekte van Cushing ook waargenomen: van gemiddeld 83 ± 17 pg/ml naar 43 ± 12 pg/ml (patient no 2), maar niet bij een acromegaal met normale ACTH spiegels (no 15). Deze daling bij de ziekte van Cushing wordt echter lang niet altijd waargenomen (285). Bij de patienten met de ziekte van Cushing wordt een daling van de ACTH spiegels tijdens kortdurende broomergocriptine toediening gerapporteerd; de schrijver meent dat een hypothalamische dopamine depletie een rol speelt bij de pathogenese van de ziekte (286). Wij zagen na broomergocriptine geen daling bij vijf acromegale patienten en één patient met een niet-funktionerende tumor (deze hadden allen normale ACTH spiegels), maar ook niet bij twee patienten met een ACTH producerende tumor (no 1, no 2).

Tyrrell vond bij 14 van de 20 patienten met de ziekte van Cushing (bij sella tomografie hadden acht een normale sella) bij selectieve transsfenoïdale hypofyse operatie een pathologisch-anatomisch bevestigd adenoom (10 hadden een chromofoob adenoom) (287). Na de operatie waren, na een aanvankelijke daling gepaard gaande met symptomen van bijnierinsufficiëntie, de cortisolspiegels genormaliseerd. Hypofyse afhankelijke Cushing komt bij ca. 68% van de patienten met het syndroom van Cushing voor en hiervan heeft 60 tot 75% een hypofyse adenoom (279). Daar de hoge cortisol spiegels geheel door een selectieve adenectomie zijn op te heffen menen enkele schrijvers dat de oorzaak voor de ziekte van Cushing primair hypofysair is (279, 287). Wajchenberg vond geen hyperplasie van de ACTH cellen in de aangrenzende normale hypofyse (288); Müller trof al dan niet hyperplasie aan en meent dat de ziekte van Cushing zowel primair hypofysair als primair hypothalamisch kan worden veroorzaakt (289).

De afwezigheid van een adenoom bij 40% van de patienten met een hypo-

fyse afhankelijke Cushing (279); de aanwezigheid van hyperplasie en/of nodulaire hyperplasie van de ACTH cellen in het normale hypofyseweefsel bij patiënten met een adenoom (Lüdecke vond dit bij 13 van de 15 patiënten, hij adviseert daarom i.p.v. een selectieve adenectomie een totale hypofysectomie) (281); dierexperimenteel onderzoek bij de hond, waarbij in de hypothalamus lage noradrenaline spiegels werden gevonden (285); afwezigheid van een normaal cortisol dagritme; het bestaan van een gestoorde insuline hypoglykemie test (285); het ACTH verlagend effect van cyproheptadine (antiserotonineerg) (283), zijn allemaal aanwijzingen voor een primair hypothalamisch stoornis (285).

De indicatie voor therapie bij de ziekte van Cushing wordt bepaald door de ziekteverschijnselen t.g.v. de hoge cortisolspiegels enerzijds en door de tumorgrootte anderzijds. Bij het syndroom van Nelson wordt de therapeutische gedragslijn bepaald door de grootte van de tumor zelf (289). Voor de ziekte van Cushing heeft men naast de reeds besproken (selectieve) transsfenoïdale hypofysectomie ook de mogelijkheid van radiotherapie en bijnierextirpatie. De resultaten na radiotherapie alléén zijn slecht, slechts 23/51 patiënten hadden geen verdere therapie nodig (290).

Lamberts (291) rapporteert de resultaten van éézijdige bijnierextirpatie in combinatie met uitwendige radiotherapie van de hypofyse, drie weken na de adrenalectomie, bij 18 patiënten met de ziekte van Cushing. Negen reageerden goed op de therapie en hadden na behandeling geen bijnierinsufficiëntie. Van de 9 met onvoldoende respons hadden 4 ook sella afwijkingen. Het lijkt er dus op dat radiotherapie bij grotere tumoren minder effectief is.

Goede resultaten zijn beschreven door Cassar (292) met implantatie van AU¹⁹⁸ en Y⁹⁰ in de hypofyse bij negen kinderen van 3 maanden tot 17 jaar oud met de ziekte van Cushing. Reeds na een paar dagen tot drie maanden werd effect gezien. Bij zeven van de 9 verliep de puberteit normaal, één had blijvend volledige hormoonsubstitutie nodig.

De therapie van het syndroom van Nelson zal bijna altijd chirurgisch moeten zijn. Patient no 5 onderging i.v.m. het syndroom van Nelson een hypofysectomie, doch hield postoperatief hoge ACTH spiegels, schommelend tussen 570 en 2000 pg/ml. Zij werd uitwendig bestraald op de hypofyse; na één jaar waren de spiegels tussen de 310 en 470 pg/ml.

Patient no 1 (groep 6) verdient nog een nadere bespreking. Patient werd opgenomen met impotentie. Hij bleek een vergrote sella te hebben, uitval van de hypofyse-gonaden as, een verhoogde ACTH spiegel (450 pg/ml) en

bijnierinsufficiëntie. Zelfs met een hoge dosering dexamethason (8 mg) was de ACTH spiegel niet te supprimeren. De bijnieren waren echter door ACTH infusies goed te stimuleren. Waarschijnlijk werd dus een radio-immunologisch wel meetbaar, doch biologisch niet werkzaam ACTH geproduceerd door de hypofysetumor. In de literatuur werd een dergelijk geval eenmaal eerder beschreven (293). In genoemd artikel bleek het mogelijk d.m.v. trypsine het biologisch niet werkzame, grotere ACTH om te zetten in een kleinere, biologisch wel werkzame vorm. De beschreven patient had i.t.t. onze patient tevens een hypothyreoïdie in combinatie met hoge, biologisch niet werkzame TSH spiegels. De patient onderscheidde zich van onze patient, doordat hij acht jaar tevoren was behandeld i.v.m. de ziekte van Cushing en een hypofysetumor met suprasellaire uitbreiding d.m.v. o-p-DDD en radiotherapie op de hypofyse.

TSH.

Resultaten.

In figuur 27 zijn de basale spiegels van het TSH van de verschillende groepen uitgezet. Er zijn geen verschillen tussen de groepen. De TSH spiegels van de patienten met een tumor en hypothyreoïdie kunnen zowel

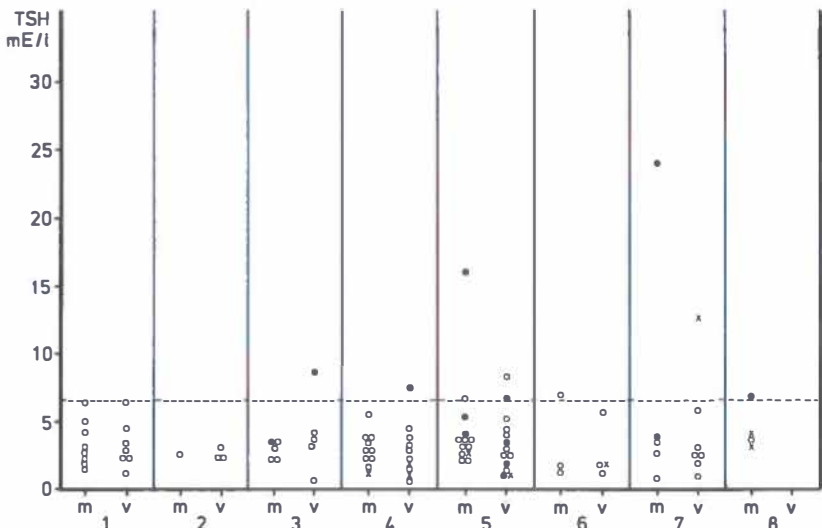


Fig. 27. Basale TSH spiegels in de verschillende groepen. ° = euthyroot; ● = te lage T4N; × = patient met schildklierhormoonsubstitutie; --- = bovengrens van het normale gebied.

normaal als te hoog zijn. Te hoge TSH spiegels in combinatie met een te lage T4N worden gezien in de levercirrhosegroep éénmaal (no 7), de acromegale groep éénmaal (no 6), de prolactinoom groep tweemaal (no 16 en 23), de craniopharyngeoom groep eenmaal en de niet-funktionerende tumor groep tweemaal (no 1 en 7). Van deze zeven patienten hadden 5 na TRH een hogere TSH respons dan de normale personen. Dit zijn de patient uit de cirrhose groep, de twee patienten uit de prolactinoom groep en de twee patienten uit de groep met de niet-funktionerende tumor (figuur 28). Van de patient (no 6) uit de acromegale groep zijn de TSH waarden na TRH toediening niet beschikbaar. Slechts één patient uit de prolactinoom groep (no 15) had, hoewel zij euthyreoot was, een te hoge basale TSH spiegel en een hoge TSH respons na TRH. Twee patienten die euthyreoot waren en een normale TSH spiegel hadden, vertoonden ook een hoge TSH stijging na TRH (groep 7 no 8; groep 8 no 4).

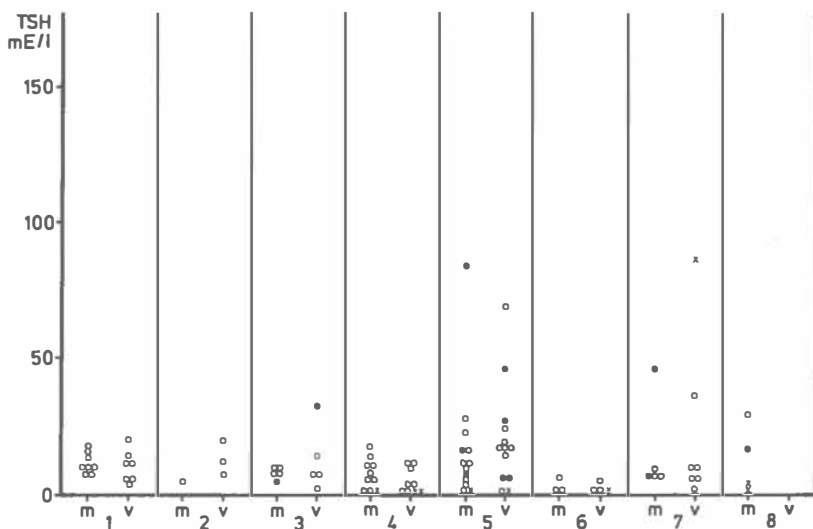


Fig. 28. Maximale TSH stijging in de verschillende groepen. • = euthyreoot; • = patient met te lage T4N; x = patient met schildklierhormoonsubstitutie.

De basale spiegels waren postoperatief bij acht van de 19 hoger en bij 11 lager dan preoperatief. De TSH stijgingen na TRH waren postoperatief bij 4 hoger en bij 14 lager dan preoperatief (één patient had inmiddels schildklier substitutie gekregen). De basale TSH spiegels en de TSH stijgingen na TRH waren zonder en tijdens broomergocriptine medicatie

niet verschillend. Er waren evenmin opmerkelijke veranderingen van de spiegels tijdens cyproheptadine (4 patienten) en tijdens indometacine (2 patienten).

Het verloop van de TSH spiegels van drie patienten zonder en tijdens somatostatine, voor en na TRH, is weergegeven in figuur 29. Slechts één patient (no 2 met levercirrhose) had zonder somatostatine wel en tijdens somatostatine geen respons na TRH. De andere twee patienten (één levercirrhose - en één acromegale patient) tonen geen opvallende verandering van hun TSH spiegels; echter in alle gevallen is de absolute respons van TSH geringer tijdens somatostatine.

Na LH-RH werden in enkele gevallen stijgingen van het TSH gezien binnen 30 minuten na inspuiting: in de prolactinoom groep (no 23) 6.8 mE/l, in dezelfde groep (no 16) 3.9 mE/l, in de acromegale groep (no 7) 3.4 mE/l, in de normale groep (no 11) 2.4 mE/l, in de prolactinoom groep (no 8) 2.3 mE/l. Deze stijgingen waren bij drie van de 5 patienten bij wie de test met hoge dosis werd herhaald niet reproduceerbaar.

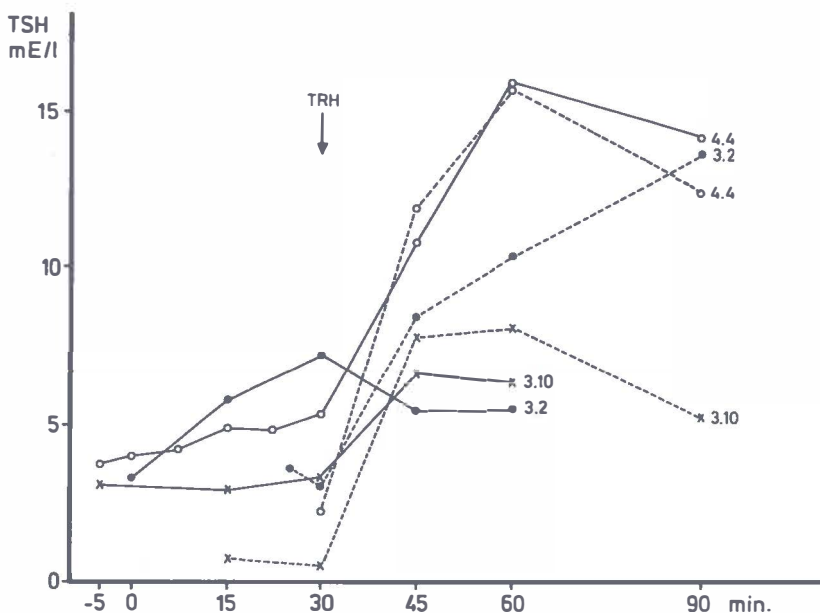


Fig. 29. Verloop van de TSH spiegels tijdens (—) en zonder (----) een somatostatine infuus (0 tot 90 minuten). ● = patient met levercirrhose (groep 3) no. 2; × = patient met levercirrhose (groep 3) no. 10; ° = patient met acromegalie (groep 4) no. 4.

Bespreking.

Sluiter toonde in zijn dissertatie (135) aan, dat twee onderdelen van het schildklier controle systeem, n.l. de schildklier zelf en de hypofyse, in staat zijn een gedeeltelijke uitval van één van beide wederzijds te compenseren. Een gedeeltelijke uitval van de schildklier, mits geleidelijk ontstaan, resulteert in hogere TSH produktie. Een afname van de hypofysaire funktie wordt gecompenseerd door een toegenomen gevoeligheid van de schildklier voor TSH. Uitval van het derde onderdeel, de hypothalamus, kan niet gecompenseerd worden. In het eerste geval ziet men dus een hoge basale TSH spiegel en een versterkte respons na TRH, in het tweede geval kan een normale basale TSH spiegel en een (laag) normale respons na TRH gezien worden en in het derde geval kan eveneens een normale basale TSH spiegel worden gezien met een normale of grotere respons na TRH, zoals ondermeer door van Kersen werd waargenomen (294). Op grond van bovenstaande kan dan ook verklaard worden, dat de basale TSH spiegels en de TSH stijgingen na TRH in de verschillende groepen niet van elkaar verschillen, ondanks de hypothyreoïdie, die bij een aantal patienten bestaat.

De patienten met een hoge basale TSH spiegel en de hoge TSH respons na TRH in combinatie met hypothyreoïdie (5 patienten) en zonder hypothyreoïdie (1 patient) verdienen echter enige aandacht. In de literatuur zijn tot op heden ± 14 gevallen beschreven van een TSH producerende tumor (thyrotropinoma) in combinatie met een hyperthyreoïdie (295, 296). In deze gevallen zijn spiegels vermeld tussen de 1,7 en 160 mE/l, d.w.z. te hoog in verhouding tot de schildklierhormoonspiegels (296). Er is bij deze patienten geen of nauwelijks respons van de TSH spiegels na TRH en sommigen tonen geen suppressie van de TSH spiegels na T₃ toediening (295). De tumoren kunnen TSH produceren, waarvan een gedeelte niet biologisch actief is (296). Zowel Waldhäusl (296) als Kourides (19) vonden bij patienten met een TSH producerende tumor verhoogde alpha-TSH spiegels. Ook de combinatie van GH, TSH producerende tumoren (295, 297) en PRL, TSH producerende tumoren (295) kan voorkomen. De patienten zonder een vergrote sella, zouden vlg. Waldhäusl wel een respons op TRH hebben, hetgeen in die gevallen zou kunnen pleiten voor hypothalamie oorzaak van de verhoogde TSH spiegels (296).

Naast de genoemde TSH producerende tumoren zijn er echter ook TSH producerende tumoren, secundair aan een langbestaande primaire hypothyreoïdie (298, 299). Jawadi was in staat d.m.v. pneumoencephalografie aan te tonen dat de hypofysetumor bij zijn patient twee jaar na het

begin van de schildkliersubstitutie kleiner was geworden. Bij deze categorie is er wel een TSH stijging na TRH (299). Het alpha-TSH is verhoogd als bij primaire hypothyreoïdie maar niet zo hoog als bij de TSH producerende tumor in combinatie met hyperthyreoïdie (19).

In onze populatie zouden met name de twee patienten in de niet-funktionerende tumor groep een tumor kunnen hebben, die het gevolg zou kunnen zijn van een primaire hypothyreoïdie. Een van de twee patienten (no 7) had weliswaar schildkliersubstitutie, maar nam dit zeer onregelmatig in. Er werd dan ook eenmaal een TSH spiegel van >2000 mE/l gemeten, die later met goede schildkliersubstitutie geheel te normaliseren was. Zo beschouwd hadden beide patienten wel een endocrien-aktieve tumor en hadden in een aparte TSH producerende tumor groep ondergebracht moeten worden. Bij primaire hypothyreoïdie kunnen verhoogde PRL spiegels gevonden worden (zie hoofdstuk 3, PRL) en theoretisch zou men kunnen veronderstellen dat de twee patienten in groep 5 een prolactinoom op basis van een primaire hypothyreoïdie ontwikkeld hebben. Patient no 15 uit de prolactinoom groep had een iets verhoogde basale TSH spiegel en een te hoge respons na TRH, zij was echter wel euthyreoot. Er was geen suprasellaire uitbreiding van de tumor. Theoretisch zou zij een biologisch minder actief TSH kunnen hebben geproduceerd, echter het bestaan van een zgn. latente primaire hypothyreoïdie is waarschijnlijker. De twee patienten met een normale T4N, een normale TSH spiegel en een hoger dan normale TSH respons na TRH hadden resp. een craniopharyngeoom en een niet-funktionerende tumor met suprasellaire uitbreiding. Mogelijk is hier sprake van een geringe hypothalamie uitval, maar er wordt nog voldoende TRH geproduceerd voor een normale schildklierfunctie.

De basale TSH spiegels waren postoperatief niet lager dan preoperatief, wel was er bij de meeste patienten een verminderde TSH afgifte na TRH vergeleken met voor de operatie. Van Kersen (294) toonde echter reeds aan dat de TSH respons na de operatie geen informatie geeft omtrent het eventueel ontwikkelen van een hypothyreoïdie. Oedeem in het hypofyse gebied na de operatie kan de spiegels beïnvloeden en de gevoeligheid van de schildklier voor TSH kan toenemen.

In de literatuur wordt een remmende invloed van somatostatine beschreven op: de fysiologisch hogere TSH spiegels 's nachts bij normalen (124), de TSH respons na TRH bij normalen (300), de TSH spiegels bij primaire hypothyreoïdie en de TSH spiegels bij een TSH producerende tumor in combinatie met hyperthyreoïdie (301). Bij onze patienten werd

slechts in één geval een volledige blokkade door somatostatine van het TRH effect op TSH waargenomen. De absolute stijging van TSH na TRH was bij de andere twee patiënten in zeer geringe mate verminderd. Het is duidelijk, dat de invloed van somatostatine op de basale TSH spiegels ontbreekt en op de gestimuleerde spiegels slechts gering is.

De specifieke TSH stijgingen op LH-RH waren bij de patiënten bij wie een tweede test werd verricht niet reproduceerbaar. Bovendien betrof het bij drie van de 5 patiënten personen, die tevens hoge basale spiegels hadden alsmede hoge responses op TRH. Waarschijnlijk betreft het hier geen stijgingen, maar spontane fluktuaties.

LH en FSH.

Resultaten.

De figuren 30 en 31 tonen de basale LH en FSH spiegels. Zoals te verwachten is worden de hoogste spiegels gezien bij de postmenopauzale vrouwen. Echter in de verschillende groepen bestaat een grote variatie, ook lage tot zelfs zeer lage spiegels komen voor. De niet-menopauzale vrouwen en de mannen met een normale resp. gestoorde gonadale functie hebben spiegels die laag zijn of in het normale gebied liggen. De vrouwen uit de

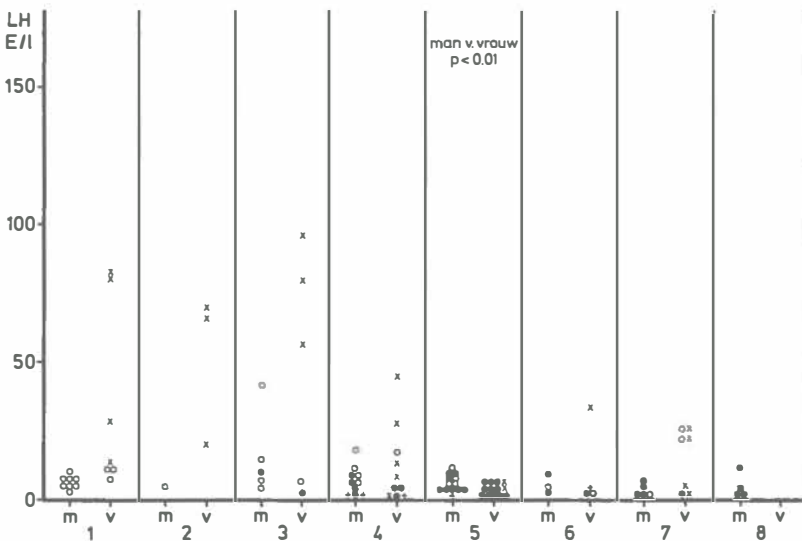


Fig. 30. Basale LH spiegels in de verschillende groepen. • = normale gonadale functie; ● = amenorrhoe of verlaagd testosteron; × = postmenopauzaal; + = steroid medicatie.

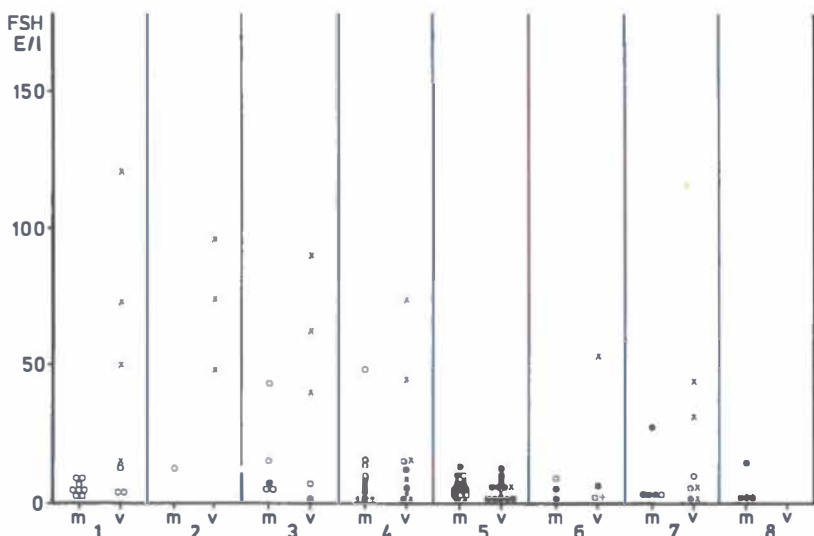


Fig. 31. Basale FSH spiegels in de verschillende groepen. * = normale gonadale functie; • = amenorrhoe of verlaagd testosteron; x = postmenopauzaal; + = steroid medicatie.

prolactinoomgroep hebben als groep een lagere LH spiegel dan de mannen uit die groep ($p < 0.01$), dit geldt niet voor de FSH spiegel. Twee vrouwen uit groep 7 (niet-funktionierend) hebben een normale cyclus en een hoge LH spiegel, wellicht werd bloed afgenomen tijdens een ovulatoire piek (het tijdstip van de menstruatie was bij beiden niet meer te achterhalen). Eén patient (no 1) uit de cirrhosegroep heeft hoge LH en FSH spiegels ondanks een normale testosteronspiegel (32.2 mmol/l). De patienten, die orale anticonceptiva of gonadale substitutie preparaten gebruiken, hebben allen lage LH en FSH spiegels.

De figuren 32 en 33 tonen de LH en FSH stijgingen na LH-RH. De hoogste stijgingen in de normale groep worden gezien bij de postmenopauzale vrouwen, terwijl de stijgingen van de postmenopauzale vrouwen in de tumorgroepen, maar ook een tweetal uit de normale populatie, zich niet van die van alle niet postmenopauzale vrouwen onderscheiden. De patienten met een lage LH respons uit alle tumorgroepen samen hebben vaker een gonadale stoornis (laag testosteron of amenorrhoe) dan de patienten met een normale respons ($p < 0.05$).

De FSH respons na LH-RH is in alle groepen veel lager dan de LH respons. Er zijn geen verschillen in respons in de groepen i.v.t. de normalen.

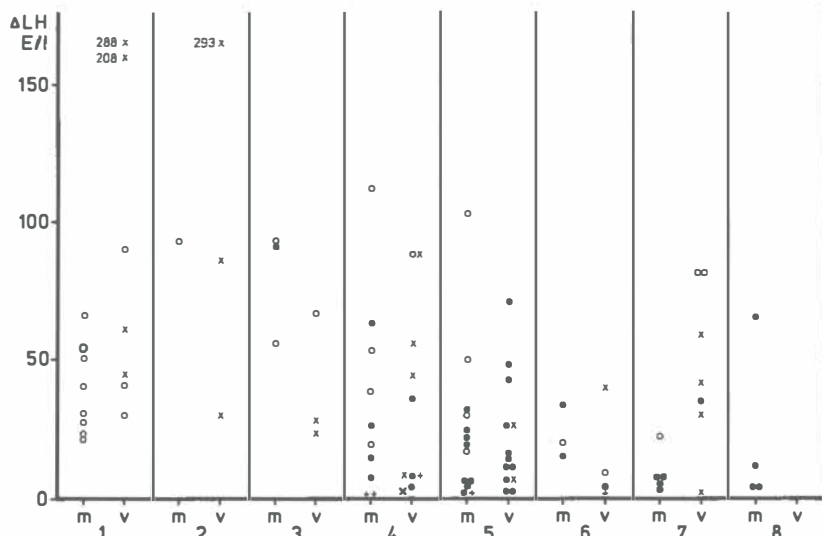


Fig. 32. Δ LH na LHRH in de verschillende groepen. * = normale gonadale functie; • = amenorrhoe of een verlaagd testosteron; × = postmenopauzaal; + = steroid medicatie.

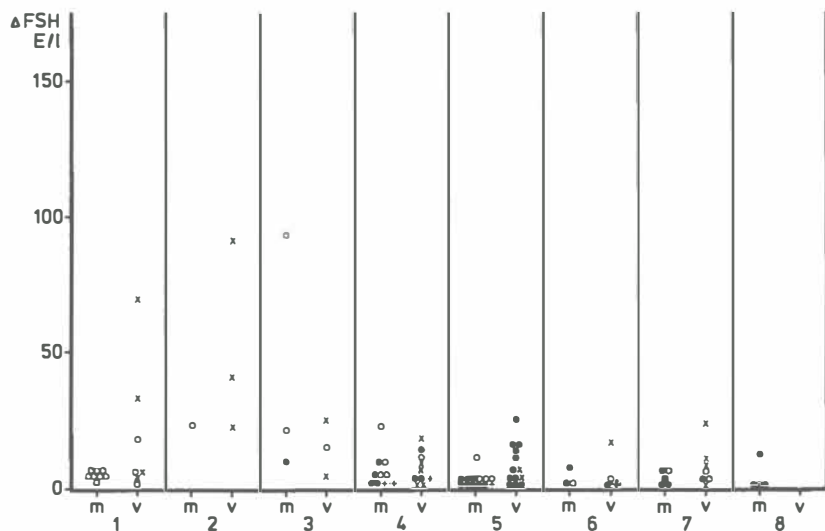


Fig. 33. Δ FSH na LHRH in de verschillende groepen. * = normale gonadale functie; • = amenorrhoe of een verlaagd testosteron; × = postmenopauzaal; + = steroid medicatie.

De patienten in de acromegale groep met een lagere LH respons dan bij normalen, zowel mannen als vrouwen, zijn met uitzondering van twee patienten, reeds i.v.m. hun acromegalie behandeld (5 bestraald, 3 geopereerd). In de prolactinoom groep hebben de vrouwen met een suprasellaire uitbreiding van hun tumor allen een lagere respons dan die zonder suprasellaire uitbreiding ($p < 0.05$); dit geldt echter niet voor de mannen in de prolactinoom groep en de mannen en de vrouwen in de overige groepen.

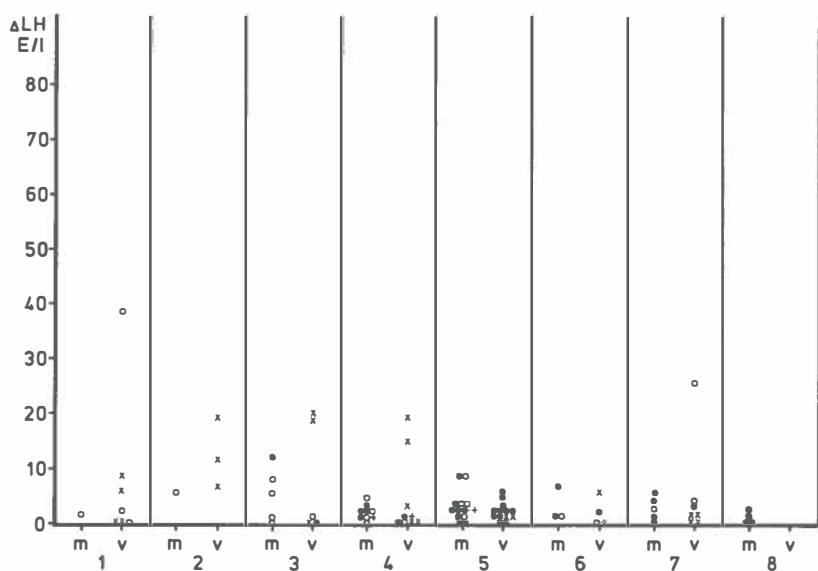
Bij de patienten met een prolactinoom werd geen relatie gevonden tussen de hoogte van de PRL spiegel en de LH stijgingen of LH spiegels. Broomergocriptine heeft na de korte periode waarin het gegeven werd, geen invloed op de basale LH en FSH spiegels en de LH en FSH afgifte na LH-RH-toediening. Dit gold ook voor drie van de 12 patienten, die een normale PRL spiegel hadden gekregen.

Figuur 34 en 35 laten de LH en FSH stijgingen zien na TRH. Er zijn responses zowel bij mannen als bij vrouwen in alle groepen. De LH stijgingen zijn hoger dan de FSH stijgingen. Hoge absolute stijgingen worden veelal bij hoge basale spiegels gezien. Postmenopauzale vrouwen hebben in de meeste gevallen de hoogste stijgingen. Bij 18/25 patienten bij wie een hoge en een lage dosering TRH werd gegeven, was de respons reproduceerbaar; d.w.z. 10 hadden na beide doseringen dezelfde respons, 7 hadden na de hoge dosering een hogere respons en 1 een lagere. Van de overige 7 hadden 2 helemaal geen respons en 3 na de lage dosis geen na de hoge wel een respons, 2 hadden alleen na de lage dosis een respons.

Somatostatine (1 patient), cyproheptadine en indometacine lieten geen opmerkelijke invloeden zien op de LH en FSH spiegels en de afgifte van LH en FSH na LH-RH en TRH toediening.

Bespreking.

De beoordeling van de LH en FSH spiegels bij de vrouw is, i.t.t. die bij de man, bijzonder moeilijk. Bij de premenopauzale vrouw treft men sterk wisselende spiegels aan afhankelijk van het moment van de cyclus, er treedt een mid-cyclische piek op (zie hoofdstuk 1). Bij de postmenopauzale vrouw treedt een LH en een nog sterkere FSH stijging op, secundair aan het wegvallen van de ovariële oestrogenen en progestagenen en mogelijk een ovariële stof analoog aan inhibin. Bij de man zijn de normale bovengrenswaarden wel aan te geven, hoewel ook bij de man na het zestigste levensjaar de LH en FSH spiegels iets stijgen en de testosteronproductie iets afneemt. Amenorrhoe is de meest gevoelige uiting van het niet optimaal



funktioneren van de hypofyse-gonaden als bij de vrouw. Bij de man kunnen te lage testosteronwaarden en gestoorde spermatogenese los van elkaar voorkomen, zodat de testosteronspiegel als parameter voor de gonadale functie eigenlijk onvoldoende is.

LH en/of FSH producerende tumoren zijn enkele malen beschreven. Een vergrote sella kan optreden secundair aan een primair onbehandeld hypogonadisme (302, 303). In een serie van 10 patienten met de ziekte van Klinefelter of de ziekte van Turner werd in 4 gevallen een vergrote sella gevonden, terwijl bij de overige 6 patienten een sella dubbelcontour werd gezien (304). Ook is een mannelijke patient beschreven met een tumor met suprasellaire uitbreiding, normale testosteronspiegels en spermatogenese, verhoogde LH en FSH spiegels, die niet stegen na LH-RH en niet daalden onder oestrogenen. Alleen het FSH daalde na testosteron toediening (305). Een andere patient had een normale gonadale functie, verhoogde LH en FSH spiegels en een aspecifieke stijging hiervan na TRH (218). Een gecombineerd FSH en PRL producerende tumor is eveneens beschreven (306).

In onze patienten populatie is de verhoogde basale LH en FSH spiegel bij de mannelijke patient (no 1), met een normaal testosteron, in de levercirrhose groep te verklaren op grond van het alcohol gebruik. Van alcohol is bekend, dat het een beschadiging van de spermatogenese kan geven. In een aantal gevallen worden bij alcoholici, in afwezigheid van levercirrhose, verhoogde LH en FSH spiegels gevonden in aanwezigheid van (sub)normale testosteronspiegels (307). De Leydigcelfunctie kan echter ook beschadigd zijn (HCG test) en ook op hypothalaam-hypofysair niveau (clomifeentest) kan er een stoornis zijn bij alcoholische levercirrhose (308). Patient no 5 met een lage testosteronspiegel zou in de laatste categorie kunnen passen. Het is duidelijk dat men dus bij levercirrhose zowel hoge als normale LH en FSH spiegels kan aantreffen, die niet gerelateerd zijn aan de testosteronspiegels. Er is wel verondersteld dat verhoogde oestradiolspiegels (verminderde klaring door de lever of verhoogde perifere omzetting uit precursors) een oorzaak voor het ontstaan van de stoornis is, maar de gemeten spiegels zijn slechts licht verhoogd (308, 309, 310). Het sex-hormone binding globulin is echter wel tot het achtvoudige verhoogd (308, 310).

De LH waarden van de vrouwen met een prolactinoom waren lager dan die van de mannen met een prolactinoom. Dit is in overeenstemming met het feit dat in onze populatie hyperprolactinemie altijd gepaard gaat met amenorrhoe, maar bij de man niet altijd met lage testosteronwaarden. Een

aantal auteurs vermelden bij hyperprolactinemie normale LH en FSH spiegels (311) en vaak een relatief grote LH, FSH respons na LH-RH. Het verschil tussen mannen en vrouwen in onze populatie lijkt niet het gevolg van een verschil in selectie van de grootte van de tumor, want bij de groep mannen bevindt zich juist een groter aantal tumoren met suprasellaire uitbreiding. De lagere LH responses, binnen de groep vrouwen met een prolactinoom, waren i.t.t. die bij de mannen gecorreleerd aan de al of niet aanwezige suprasellaire uitbreiding. In de overige groepen werden ook lage responses gezien die overigens niet altijd in combinatie met suprasellaire uitbreiding voorkwamen. In deze gevallen zonder suprasellaire uitbreiding was soms tevoren geopereerd; bij de overigen moet men aannemen dat de LH en FSH producerende cellen in de verdrukking gekomen zijn. Een lage respons ging wel bijna altijd samen met hypogonadisme. Sommige auteurs menen, dat een te lage LH, FSH respons na LH-RH bij patienten met hyperprolactinemie prognostisch ongunstig is ten aanzien van de kans op terugkeer van de cyclus tijdens broomergocriptine gebruik (312). Het feit, dat wij geen verschil zowel in basale LH en FSH spiegels als LH en FSH stijgingen na LH-RH voor en tijdens toediening van broomergocriptine (drie patienten kregen een normale PRL spiegel) waarnamen en voorts geen correlatie zagen tussen de hoogte van de PRL spiegels enerzijds en de LH, FSH spiegels en stijgingen na LH-RH anderzijds, wijst op een indirecte invloed van het PRL op de LH, FSH regulatie. Yen en medewerkers denken in dit verband aan een gestoord metabolisme van het dopamine (313).

Opgemerkt kan worden, dat bepaling van alleen basale LH en FSH spiegels bij patienten met een hypofyse tumor zinloos is, tenzij men op zoek is naar een primair hypogonadisme of een LH, FSH producerende tumor.

Uit onze gegevens blijkt, dat zowel mannen als vrouwen, zowel patienten (met een hypofysetumor of met een cirrhose) als normale personen, reproduceerbare stijgingen van zowel LH als FSH na TRH kunnen tonen. In tegenstelling tot de bevindingen van Bremner (64) en Mortimer (65) zijn bij de man de LH stijgingen hoger dan de FSH stijgingen. Zij vonden bij infusies met TRH geen LH stijgingen. Wel moet worden opgemerkt, dat wij slechts één normale mannelijke persoon hebben getest. Echter ook in de cirrhosegroep werden door ons stijgingen waargenomen. Onze bevindingen zijn in overeenstemming met die van Anderson, die echter geen significante FSH stijgingen na TRH injectie waarnam (314).

Beschouwing en conclusies.

Een bevredigende omschrijving van een hypofysetumor is niet te geven. Patholoog-anatomisch zijn de grenzen tussen diffuse en locale hyperplasie enerzijds en een adenoom anderzijds nauwelijks te trekken. Een hypofyseadenoom heeft geen kapsel (315). Dikwijls wordt in het omgevende weefsel van de tumor ook hyperplasie aangetroffen (316). In 80% van de gevallen produceren de tumoren twee of meer hormonen tegelijk (245), hetgeen pleit tegen een ongebreidelde proliferatie van één celkloon. Uit het voorgaande is gebleken, dat hypofysehypertrofië en adenomen kunnen ontstaan secundair door uitval van inhiberende hormonen of te grote productie van releasing hormonen door de hypothalamus. Dat selectieve adenomectomie in sommige gevallen een volledige normalisatie van de hormoonoverproductie kan bewerkstelligen, is een argument tegen een hypothalamische genese van GH-, PRL- en ACTH producerende tumoren. Na adenomectomie i.v.m. acromegalie kunnen echter ondanks normalisatie van de GH spiegels recidieven optreden; de literatuur geeft een percentage van 1% binnen vijf jaar op (317). In een andere studie wordt eveneens een recidiefpercentage van 1% genoemd, maar nu van een groep van 813 patiënten met uiteenlopende hypofysetumoren (318). Om het werkelijke recidiefpercentage te kunnen vaststellen is een groter aantal jaren nodig. Nagenoeg alle tumoren zijn in meer of mindere mate, wat de hormoonproductie betreft, te stimuleren of te inhiberen; zuiver autonoom functionerende tumoren worden dan ook niet gevonden.

Wij toonden aan, dat er een omgekeerde relatie bestaat tussen de basale PRL spiegel en de procentuele PRL stijging na TRH. Een afwezige respons ($< 100\%$) kan gezien worden zowel bij een patient met als zonder een prolactinoom en geeft derhalve geen diagnostische informatie t.a.v. een al dan niet aanwezig prolactinoom. Omgekeerd sluit een procentuele respons van groter dan 100% de aanwezigheid van een prolactinoom niet uit.

Na het geven van releasing hormonen kunnen bij patiënten met sommige tumoren specifieke reacties in hormoonafgifte gezien worden. Zo werden bij acromegalen hogere GH spiegels in het serum gevonden na het geven van TRH en LH-RH. Dit is echter niet specifiek voor tumoren, het werd ook bij levercirrhose waargenomen. Na LH-RH werden geen specifieke stijgingen van het PRL en TSH gezien. T.a.v. niet-specifieke ACTH stijging na TRH en LH-RH, die alleen in de ACTH producerende tumorgroep werd gevonden, lijkt enige reserve gerechtvaardigd. Spontaan sterk fluktuerende spiegels en stress kunnen dit veroorzaakt hebben. Niet-specifieke LH en

FSH stijgingen na TRH werden in alle groepen gezien, ook in de normale groep.

Klinisch van belang is mogelijk alleen de aspecifieke GH respons na operatie. Het is dan een parameter voor een al dan niet totale verwijdering van het tumorweefsel.

De door ons gebruikte hoge en lage doseringen releasing hormonen hebben geen invloed op de mate van respons en het al dan niet optreden ervan.

Het broomergocriptine heeft bij de acromegale patient vnl. een afgifte-remmend effect en in veel mindere mate een synthese-remmend effect op het GH. Het heeft echter zowel een afgifte als synthese-remmend effect op het PRL van zowel personen met een prolactinoom als normalen. Bij sommige patienten met een ACTH producerende tumor lijkt het ook de afgifte van ACTH te kunnen remmen. Wij vonden bij acromegale patienten geen correlatie tussen een aspecifieke GH respons na TRH en de GH daling na broomergocriptine.

Het somatostatine heeft waarschijnlijk een belangrijk remmende werking op de basale GH spiegels van patienten met cirrhose en de gestimuleerde afgifte van GH bij patienten met cirrhose en acromegalen. Er is geen invloed op de basale TSH spiegels en een zeer geringe invloed op de gestimuleerde TSH afgifte bij patienten met cirrhose.

Cyproheptadine (antiserotoninerg) en indometacine (antiprostaglandine effect) hadden geen in het oog springende invloed op de hormoon spiegels. De onderzochte patientengroep is echter klein.

Na hypofysotomie i.v.m. een prolactinoom worden in onze populatie in de meeste gevallen geen normale PRL spiegels gezien. Dit geldt eveneens voor de GH spiegels bij acromegale patienten. De postoperatieve resultaten zijn echter sterk afhankelijk van de patientenselectie. Hoe groter de tumor en hoe hoger de spiegels des te ongunstiger worden de resultaten (317, 318). Normalisatie van de GH en PRL spiegels postoperatief wordt in de ongunstige groepen slechts bij 40 tot 60% van de patienten bereikt (317, 318). Zelfs bij suprasellaire uitbreiding geven de meeste auteurs, mits er een gladde begrenzing bestaat, de voorkeur aan transsphenoidale benadering boven transcraniële adenomectomie (318, 319). De resultaten zijn echter ook dan niet in alle centra altijd zo gunstig (319). Na bijnierextirpatie i.v.m. de ziekte van Cushing nemen in 10% van de gevallen de tumoren zodanig in grootte toe, dat zij zich manifesteren als het syndroom van Nelson. Dit gevoegd bij het feit, zoals boven genoemd, dat veelal tumorcellen in het

omgevende hypofyseweefsel of dura achterblijven (316), vormen argumenten om alle patienten na chirurgische ingrepen na te bestralen.

Hoofdstuk IV

IN VITRO ONDERZOEK

In het voorafgaande hoofdstuk werd nagegaan, bij welke groepen van patiënten, niet-specifieke reacties van hypofysevoorkwab-hormonen kunnen optreden. In dit hoofdstuk wordt gepoogd na te gaan via welke mechanismen deze reacties verlopen. Enerzijds is het voorstelbaar dat er een hypothalamische dysregulatie is opgetreden, anderzijds is het mogelijk, dat receptoren voor releasing hormonen functioneren, die onder normale omstandigheden niet of in geringe mate aanwezig zijn. Om deze vraagstelling te beantwoorden, werd gebruik gemaakt van een proefopstelling in vitro, waarbij hypofyseweefsel werd geperifundeerd met releasing hormonen en monoaminerge stoffen.

Proefopstelling.

Hypofyseadenoomweefsel werd tijdens operatie opgevangen. De ene helft werd afgestaan voor patholoog-anatomisch onderzoek, d.w.z. licht-microscopisch onderzoek m.b.v. routine kleuringen en immunoperoxidase kleuringen alsmede elektronenmicroscopisch onderzoek. De andere helft van het weefsel werd op een grof (kunststof)filter in een filterkamer geplaatst. Deze filterkamer werd m.b.v. een pomp doorstroomd met runderserum, dat tevoren, d.m.v. een gasmengsel bestaande uit 95% O₂ en 5% CO₂, met zuurstof was verzadigd en in een warm water bad op 37°C was gebracht. Elektrolytwaarden (Na, K, Ca, Ph), totaal eiwit, albumine gehalte en pH lagen binnen de humane normaalwaarden. Voor runderserum en b.v. niet voor een bufferoplossing werd gekozen, om de natuurlijke omstandigheden zoveel mogelijk te imiteren. De stroomsnelheid van het serum bedroeg 0.7 ml/min. Via een T-stuk, waar een zijslangetje op was aangesloten, werd TRIS buffer met een loopsnelheid van 0.05 ml/min. met het serum samengevoegd. Achtereenvolgens werd met tussenpozen van 40 minuten de TRIS buffer vervangen: a. gedurende 5 minuten door TRIS buffer samen met TRH (20 µg/ml = 1 µg/min), b. gedurende 10 minuten door TRIS buffer met dopamine (20 mg/ml = 1 mg/min) gevolgd door gedurende 5 minuten TRIS buffer samen met dopamine en TRH (resp. 20 mg/ml en 20 µg/ml), c. gedurende 10 minuten door TRIS buffer met somatostatine (20 µg/ml = 1 µg/min.) gevolgd door gedurende 5 minuten TRIS buffer met TRH en somatostatine (resp. 20

$\mu\text{g/ml}$ en $20 \mu\text{g/ml}$), d. gedurende 10 minuten TRIS buffer met serotonine ($2,5 \text{ mg/ml} = 0,12 \text{ mg/min.}$) gevolgd door gedurende 5 minuten TRIS buffer met serotonine en TRH (resp. $2,5 \text{ mg/ml}$ en $20 \mu\text{g/ml}$) en tenslotte e. gedurende 5 minuten TRIS buffer met LH-RH ($20 \mu\text{g/ml} = 1 \mu\text{g/min.}$). Het serum dat op deze wijze de filterkamer was gepasseerd, werd gedurende perioden van 5 minuten opgevangen. TSH, LH, FSH, PRL en GH spiegels werden in dit serum bepaald m.b.v. de gebruikelijke radio-immunologische methoden.

Patienten en materiaal.

Onderzocht werd het hypofyseweefsel van de acromegale patienten (groep 4) no. 4, no 8, no 13, no 15, no 19 en de patienten met een prolactinoom (groep 5) no 7 en no 17, van wie de gegevens in de tabellen 1, 2 en 3 (zie appendix) vermeld staan.

Resultaten.

De totaal gewichten van het hypofyseweefsel staan in tabel 4 en variëren van 4 tot 450 mg. In deze tabel staan tevens de lichtmicroscopische bevindingen vermeld; alle patienten hadden een chromofoob adenoom. De peroxidase kleuringen op PRL en GH gaven te zien, dat het onderzochte weefsel van twee acromegale patienten (no 4 en no 13) geen hypofysetumor bevatte, terwijl ook het lichtmicroscopisch onderzoek twijfel had doen rijzen omtrent de aanwezigheid hiervan. Het weefsel van genoemde twee patienten, dat voor in vitro onderzoek werd gebruikt, bleek nadien lichtmicroscopisch wél hypofysetumorweefsel te bevatten. De hormoonspiegels van GH en PRL in het serum staan vermeld, evenals de spiegels van GH, PRL, LH, FSH en TSH in het perifusaat.

Patiënten	Licht microscopie	Peroxidase		Gewicht mg	Serum		Perifusaat				
		GH	PRL		GH	PRL	GH	PRL	LH	FSH	TSH
acromegalen											
NO 4	CHR AD?	geen tumor		320	95 503		1400	0	2	0	0
NO 8	CHR AD	lokaal lok./fok. +	+	450	15 308		780 1400	55	110		9
NO13	CHR AD?	geen tumor		5	30 356		39	0	0	0	0
NO15	CHR AD	+	-	10	68 682		285	0	2.2	0	1.1
NO19	CHR AD	+	-	4	25 409		100	0	0	0	0
prolactinomen											
NO 7	CHR AD	in norm. hypofyse +	+	5	0.8 45160		115 3150	60	10		30
NO17	CHR AD	lokaal +	+	12	0.5 21540		0 7000	0	0		0

Tabel 4.

Zoals blijkt uit de hypofysehormoonspiegels in het perifusaat is bij de patienten no 8 uit de acromegale groep en no 7 uit de prolactinoomgroep (zie figuur 36) niet, bij de overigen wel selektief hypofysetumorweefsel verwijderd. De genoemde twee patienten hadden meetbare spiegels van de vijf verschillende hormonen en men moet aannemen dat normaal weefsel is meegenomen. I.t.t. de in vivo bevindingen trad er bij patient no 8 geen GH stijging na TRH op, wel werd een PRL- maar geen TSH stijging 10 minuten na aanvang van TRH perifusie gezien. Tijdens dopamine trad bij deze patient een daling van het PRL op (tot 55% van de uitgangswaarde).

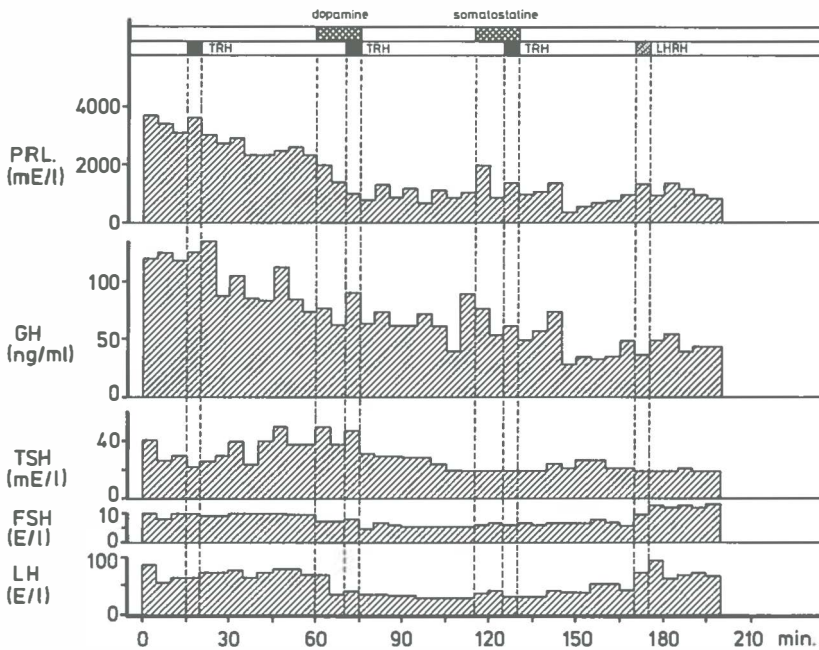


Fig. 36. Hormoonafgifte door een prolactinoom in vitro (patient uit groep 5, no. 7).

Tijdens de combinatie dopamine en TRH werd wederom na 10 minuten een stijging van PRL gezien. Dit gebeurde echter niet tijdens de combinatie somatostatine en TRH. LH en FSH stijgingen na LH-RH werden bij deze patient niet gezien. Van de vijf acromegale patienten, die allen in vivo een GH stijging na TRH hadden, bleek deze in vitro alleen bij patient no 19 aanwezig (zie figuur 37). Deze stijging werd ook gezien na TRH in combinatie met dopamine, somatostatine en serotonine. Bij deze patient, die in vivo

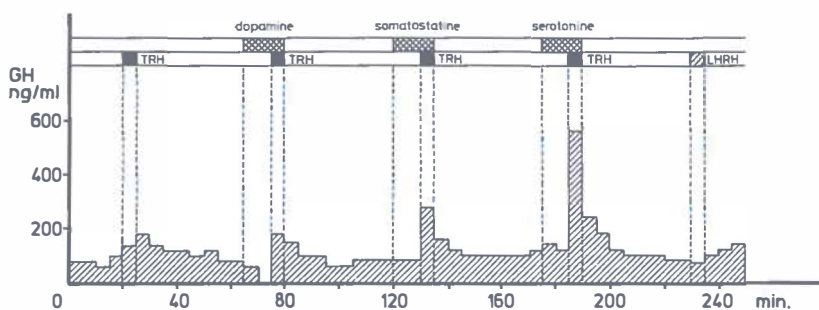


Fig. 37. GH afgifte in vitro door een hypofysetumor van een acromegale patient no. 19 (groep 4).

een normale PRL spiegel had, werd in vitro 35 minuten na perfusie met TRH een PRL stijging waargenomen, die \pm 100 minuten aanhield en niet daalde tijdens dopamine. Noch dopamine, noch somatostatine hadden bij de GH producerende tumoren in vitro een remmende invloed op de GH spiegels. Serotonine veroorzaakte mogelijk een GH stijging bij de patienten no 4 en 15 beiden uit de acromegale groep.

De twee prolactinomen hadden in vitro evenals in vivo geen PRL stijging na TRH. Ondanks de meetbare TSH spiegels in vitro van patient no 7 uit de prolactinoom groep werd geen TSH stijging gezien. Wel was er bij deze patient een LH en FSH stijging na LH-RH, nadat er tevoren tijdens dopamine een daling tot resp. 50% en 70% van de uitgangswaarde was opgetreden. Bij beide prolactinomen daalden de PRL spiegels tijdens dopamine resp. tot 43% en 60% van de uitgangswaarden.

Conclusie.

D.m.v. de hormoonspiegels in vitro kan een goede indruk verkregen worden over het al of niet via chirurgische weg selectief verwijderd zijn van de hypofysetumor.

Het in vitro onderzoek heeft aangetoond, dat bij tenminste 1 acromegale patient (no 19) TRH gevoelige receptoren op de GH producerende tumorcellen aanwezig zijn. Ook Ishibashi kon dit aantonen (320). En in weefselcultures van somatotrope adenomen werd door Peillon e.a. na TRH ook GH afgifte vastgesteld (321, 322). Wij vonden geen GH stijging na TRH bij het prolactinoom (no 7) ondanks meetbare GH spiegels waarschijnlijk afkomstig van normaal hypofyseweefsel. Waarom de overige somatotrope tumoren i.t.t. de bevindingen in vivo geen GH stijgingen toonden na TRH is on-

duidelijk. In deze proefopstelling is sprake van perifusie en niet van perfusie. Het kan dus zijn dat te weinig cellen in aanraking zijn gekomen met de releasing hormonen. De gebruikte concentraties van de releasing hormonen zijn overigens aanmerkelijk hoger dan men na intraveneuze injectie in vivo ter plaatse, in de hypofyse, mag verwachten (tenminste 100 maal). Een andere mogelijkheid is dat het hypofysetumor-weefsel zijn vitaliteit verloren heeft door de manipulaties. Tenslotte kan het zijn dat de specifieke stijging, die in vivo wordt gezien, niet in alle gevallen direkt via het TRH verloopt, maar dat het andere stoffen aktiveert.

Bij de koe en het schaap zijn onder normale omstandigheden wel GH stijgingen na TRH vastgesteld (323). Bij de rat treedt in vivo en in vitro een GH stijging op na TRH, indien men de normale hypofyse naar een andere plaats in het rattenlichaam transplanteert (323). Dit is een aanwijzing voor de mogelijkheid, dat TRH receptoren in aanleg aanwezig zijn en toenemen na uitval van bepaalde releasing of inhibiting hormonen bv. door een verlaagde concentratie TRH in het portale bloed.

Bij normale personen doet dopamine in vivo het GH stijgen, bij acromegalen kan een paradoxale daling optreden (zie hoofdstuk 1). Wij vonden in vitro geen daling van de GH spiegel. Adams (321) en Peillon (322) vinden na incubatie met dopamine wel een daling evenals Ishibashi tijdens een perifusietest (320) (door de auteur ten onrechte perfusie genoemd). Vier van onze 5 acromegale patienten waren preoperatief echter ook slechte responders op broomergocriptine en mogelijk hadden zij geen dopaminerge receptoren op de tumorcellen. Ook somatostatine bleek in vitro geen invloed te hebben op de GH spiegels i.t.t. wat men zou verwachten. Uit de literatuur blijkt, dat somatostatine bij in vitro onderzoek weinig invloed uitoefent op de GH spiegels en pas na langdurige toediening werkzaam is (324). Tevoren gestimuleerde GH afgifte in vitro zou wel geremd worden (321). Dit laatste werd echter bij onze patient (zie figuur 37) niet waargenomen.

Serotonine heeft waarschijnlijk een stimulerende invloed op de GH afgifte via de hypothalamus (zie hoofdstuk 1). Wij vonden bij twee van de vijf somatotrope tumoren een dubieus rechtstreeks effect van het serotonine op de hypofysecel. Matsukura kon na homogenisatie van somatotrope tumoren in vitro een adenyl cyclase respons waarnemen bij 2/4 tumoren na TRH, 2/4 na LH-RH, 3/4 na norepinephrine, 4/4 na prostaglandine E₁, na glucagon bij 1/3 maar na serotonine werd bij geen van de vier tumoren een respons gezien (325).

Bij de twee prolactinomen werd evenals in vivo geen PRL stijging na TRH waargenomen. Zoals in hoofdstuk 1 beschreven, staat de PRL afgifte in vivo vnl. onder remmende invloeden van het PIF (= dopamine?); dit is door de verbreking van de hypofyse-hypothalamus as in vitro dus niet het geval. Uit hoofdstuk 3 blijkt, dat de afgifte van PRL na TRH afneemt naarmate de basale PRL spiegel hoger is. Op grond hiervan zijn de uitkomsten van het onderzoek van de PRL afgifte na TRH bij de twee patienten met een prolactinoom goed verklaarbaar.

Bij tumoren van acromegale patienten vinden sommige auteurs in vitro na TRH wel een stijging van het PRL (320, 321). Ishibashi meent dat deze tumoren ondanks normoprolactinemie PRL producerende cellen bevatten (321). Onze acromegale patient (no 8) leek inderdaad PRL stijgingen te tonen na TRH, hoewel dit de derde keer, na TRH in combinatie met somatostatine, niet optrad. Een enkele keer werd in de literatuur een remmende invloed van somatostatine zowel in vitro als in vivo op de PRL afgifte van een somatotrope tumor gezien (326). De sterk vertraagde afgifte van PRL na TRH, die tevens zeer lang aanhield bij de somatotrope tumor (no 19), zou te verklaren zijn door een op gang gebrachte synthese en een afwezige direkt beschikbare pool in de PRL cellen. Wij vonden bij drie van de 4 patienten met meetbare PRL spiegelseen direkt remmende invloed van dopamine in vitro.

Hoofdstuk V

AMINOZUURANALYSES

Zoals in hoofdstuk I werd uiteengezet kunnen, behalve bij acromegalie, ook bij andere ziektebeelden niet-specifieke GH stijgingen optreden na TRH toediening. Genoemd werden levercirrhose (220, 221, 222), anorexia nervosa (230), nierinsufficiëntie (224, 225, 226, 227, 228), manisch depressieve psychose (231). Dit zijn over het algemeen ziekten, waarbij de basale GH spiegels hoger zijn dan normaal.

Bij anorexia nervosa (237) en manisch depressieve psychose (328) wordt o.a. een dopaminerge dysregulatie in de hypothalamus verondersteld. Voor de genese van hepatische encephalopathie is door Fischer (329, 330) een hypothese opgesteld. Hij meent dat het ziektebeeld mede ontstaat door het optreden van veranderde aminozuurconcentraties op cerebraal cellulair niveau. Tyrosine, phenylalanine en tryptofaan zijn aromatische aminozuren, die de bouwstenen vormen voor resp. de catecholaminen en het serotonine. Deze aminozuren kunnen d.m.v. een transportmechanisme de bloedhersenbarrière passeren. Dit transportmechanisme bestaat uit transportcarriers, die gevoelig zijn voor een bepaalde lading en grootte van het aminozuur. Het is dan ook niet specifiek voor één aminozuur. Er bestaat een competitie met andere neutrale aminozuren n.l. de vertakte keten aminozuren: leucine, isoleucine, valine en methionine. Men kan de verhouding van beide groepen aminozuren uitdrukken in het aminozuur-quotiënt $\frac{\text{leucine} + \text{isoleucine} + \text{valine}}{\text{phenylalanine} + \text{tyrosine}}$. Bij leverinsufficiëntie treedt er een verschuiving op tussen de concentraties vertakte keten aminozuren en aromatische aminozuren ten gunste van die van de aromatische. Er is een verminderd verbruik door de lever van de aromatische aminozuren en een mogelijk verhoogde utilisatie van de vertakte keten aminozuren door de perifere weefsels o.i.v. de hoger dan normale insulinespiegels. Tengevolge van deze verschuiving worden meer aromatische aminozuren door de hersencellen opgenomen. Dierexperimenteel is bevestigd dat hogere concentraties van tyrosine en tryptofaan, alsmede van catecholaminen en serotonine in cerebro, niet alleen ontstaan door verhoging van de serumspiegels van het betreffende aminozuur, maar ook door verlaging van de concentraties van de competerende aminozuren; leucine versus tryptofaan resp. leucine versus tyrosine (332). Sherlock en medewerkers vonden onaf-

hankelijk van het vóórkomen van encephalopathie, bij alle patienten met levercirrhose een verlaagd aminozuurquotiënt (331). Naar aanleiding van de hypothese van Fischer vroegen wij ons af, of de verhoogde spiegels en de niet-specifieke respons van het GH mogelijk het gevolg zouden kunnen zijn van de verstoorde balans van de aminozuren. Derhalve werd het aminozuurquotiënt bepaald bij normalen, acromegalen, patienten met levercirrhose, patienten met anorexia nervosa en patienten met nierinsufficiëntie voor en na dialyse.

Methoden.

Een aminozuuranalyse werd gedaan in het serum van 6 willekeurige normale mannen (24 tot 32 jaar), 2 acromegale patienten (groep 4 no 8 en no 10, zie tabel 1, 2 en 3 in de appendix), 10 patienten met levercirrhose (allen uit groep 3, zie tabel 1, 2 en 3), 9 vrouwelijke patienten met anorexia nervosa (21 tot 48 jaar), de criteria waren gewichtsverlies van tenminste 25% van hun oorspronkelijke gewicht, afkeer van eten, geen organische afwijkingen en amenorrhoe) en 7 patienten met terminale nierinsufficiëntie (vijf vrouwen en twee mannen, leeftijd 36 tot 54 jaar), die behandeld werden met haemodialyse. Deze analyse werd verricht met behulp van een vloeistof-chromatograaf (merk: Biotronik type LC 6000 E, fabrikaat: Wissenschaftliche Geräte GmbH-München). Hierbij werd gebruik gemaakt van ionenwisselhars (DC 6A van Durrum), Li-citraat buffers en ninhydrine kleuring volgens Stein en Moore. Doordat het tryptophaan instabiel is en slechts in kleine concentraties in het serum voorkomt, is het met deze methode niet mogelijk dit aminozuur betrouwbaar te meten. Het te bepalen aminozuurquotiënt is dus
$$\frac{\text{leucine} + \text{isoleucine} + \text{valine}}{\text{phenylalanine} + \text{tyrosine}}$$

Teneinde een indruk te krijgen over de mate van GH extractie bij levercirrhose, dus de bijdrage van het GH metabolisme aan de verhoogde GH spiegels, werden bij twee patienten met levercirrhose (no 2 en no 10) de GH spiegels in de vena hepatica en in de perifere vene gemeten tijdens een TRH test.

Resultaten.

In figuur 38 zijn de aminozuurquotiënten van de verschillende groepen uitgezet. De cirrhosegroep, de anorexiagroep en de nierinsufficiëntiegroep vóór dialyse bleken alle drie een lager quotiënt te hebben dan de controle-

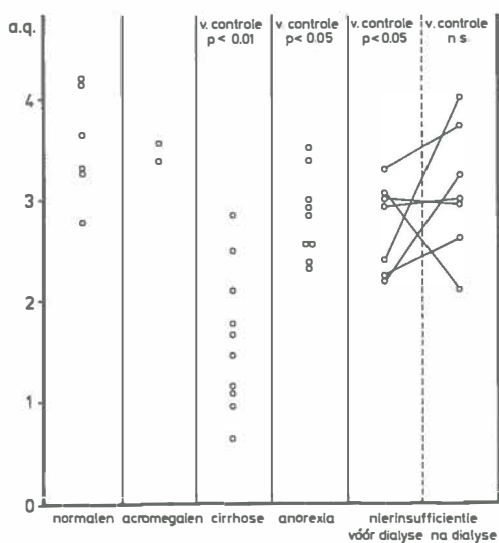


Fig. 38. Aminozuurquotienten bij controle personen, patienten met acromegalie, levercirrhose, anorexia nervosa en nierinsufficiëntie.

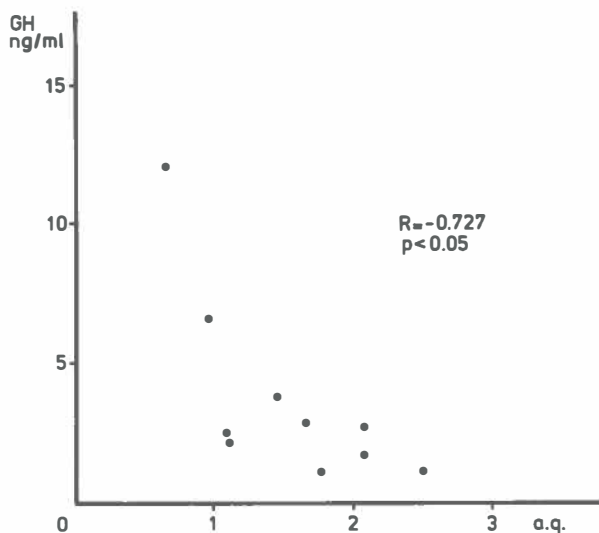


Fig. 39. Basale GH spiegels uitgezet tegen aminozuurquotienten bij patienten met levercirrhose.

groep (resp. $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$). Onderling verschilden de groepen ook: het quotiënt van de anorexiagroep ($p < 0.01$) en van de nierinsufficiëntiegroep ($p < 0.01$) waren hoger dan die van de cirrhosegroep. Na dialyse verschilden de nierinsufficiëntie groep niet meer van de controlegroep.

In figuur 39 staan de basale GH spiegels en het aminozuurquotiënt van de cirrhosepatienten tegen elkaar uitgezet. Er blijkt tussen beide een goede correlatie te bestaan ($R = -0.727$; $p < 0.05$). In figuur 40 zijn de GH stijging na TRH en het aminozuurquotiënt weergegeven. Tussen deze beide bestaat geen relatie.

In figuur 41 zijn de GH spiegels in de vena hepatica en de vena cubiti vermeld (zie ook hoofdstuk III onder GH). Alle gemeten waarden in de vena hepatica lagen lager en de berekende gemiddelde extractie bedroeg 11,5%. Hetzelfde werd voor het TSH en PRL berekend; de extracties van deze hormonen waren resp. $\pm 11\%$ en 15% .

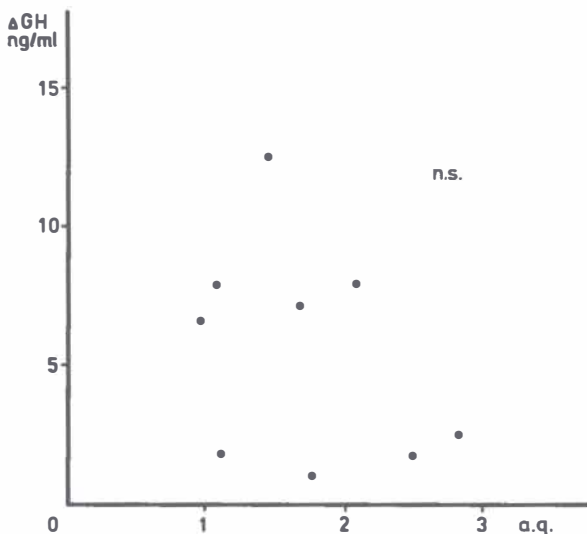


Fig. 40. Δ GH na TRH uitgezet tegen aminozuurquotienten bij patienten met levercirrhose.

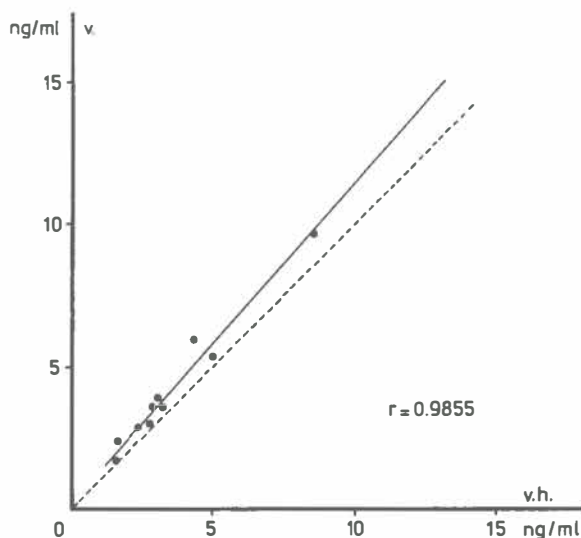


Fig. 41. GH spiegels in de vena hepatica uitgezet tegen die in de vena cubiti bij patienten met levercirrhose.

Bespreking.

Het is bekend dat acute kortdurende intraveneuze toediening van verschillende aminozuren het GH tijdelijk kan doen stijgen. Dit is beschreven van arginine, histidine en methionine, terwijl leucine, phenylalanine, threonine en valine dit effect niet bij iedereen hebben (333). Phenylalanine en arginine geven in het algemeen een stijging van de PRL spiegels (334). Hoewel een acute stijging van aminozuurconcentraties in het bloed een verhoogde afgifte van GH geeft, is het niet bekend of een chronisch verhoogde concentratie eenzelfde effect heeft. Slechts bij drie patienten met cirrhose en bij twee met nierinsufficiëntie in onze populatie was de concentratie van 1 of meer van de bovengenoemde aminozuren hoger dan de aangegeven normaalwaarde.

Hoewel de individuele aminozuurspiegels in het bloed over de dag en na de maaltijd kunnen wisselen, heeft het aminozuurquotiënt een zeer konstante waarde (331). Onze waarnemingen komen hiermee overeen. Bij alle door ons bekeken groepen, waarvan uit de literatuur bekend is dat de GH spiegel verhoogd is en kan stijgen na TRH, was het aminozuurquotiënt

verlaagd met uitzondering van de acromegale groep. Alleen bij de patienten met cirrhose werd door ons naar de basale GH spiegel en de GH respons op TRH gekeken (zie hoofdstuk III), zodat wij niet weten of de andere groepen ook inderdaad aspecifieke reacties hadden, zoals in de cirrhosegroep wel het geval was. Bij deze laatste groep werd een relatie aangetoond tussen het aminozuurquotiënt en de basale GH spiegels. Dit was echter niet het geval tussen de hoogte van de GH respons en het quotiënt. Men moet bedenken dat de respons niet alleen afhankelijk is van het aantal gevoelige receptoren, maar ook van de GH reserve in de cel. De release van de GH producerende cellen zou reeds maximaal gestimuleerd kunnen zijn. De situatie ligt complexer dan bij de TSH, TRH interrelatie, omdat de GH afgifte waarschijnlijk ook gemoduleerd wordt door zijn remmend hormoon, somatostatine.

In de literatuur wordt door sommigen aangegeven dat de totale GH klaring bij levercirrhose en nierinsufficiëntie onveranderd is (335), terwijl anderen vinden dat de klaring (in ltr/dag) tot 50% verminderd kan zijn (336). Met behulp van levervenekatheterisatie tijdens infusie met ^{131}I gemerkt GH bij normalen vond Taylor, dat de lever $95 \pm 6\%$ van de totale GH klaring verzorgt (337). Bij patienten met levercirrhose vond hij dat de percentuele extractie van GH door de lever ongeveer gelijk was met die van normalen; gemiddeld $\pm 14\%$ voor de cirrhose en 13% voor de controle patienten. Wij vonden bij de twee cirrhose patienten (zie figuur 41) gemiddeld $11,5\%$ onafhankelijk van de hoogte van de GH spiegel, echter slechts bekeken over een bereik tot maximaal 10 ng/ml. Taylor vond verder een positieve correlatie tussen de leverdoorstroming en de klaringssnelheid van de lever, dus bij minder leverdoorstroming neemt de klaringssnelheid van de lever af. Dit moet het gevolg zijn van portale collaterale circulatie, er komt minder GH voor klaring ter beschikking van het leverparenchym. Ook vond hij een negatieve correlatie tussen de doorstroming van de lever en de totale klaringssnelheid van het GH door het lichaam. De relatieve bijdrage van de lever in de totale klaring neemt dus af. En hoe minder leverdoorstroming er is, hoe hoger de totale lichaamsklaringssnelheid is. Dit moet dus het gevolg zijn van een toegenomen klaring in de perifere weefsels (bv. nieren en spieren). Daar echter de GH spiegels bij patienten met cirrhose hoger zijn dan bij controle patienten, moet er een hogere GH produktie bestaan (337).

De verhoogde GH produktie kan op een aantal manieren verklaard worden. Bij cirrhose is de perifere insuline spiegel relatief verhoogd evenals de glucagonspiegel (338). Naarmate de ernst van de encephalopathie

toeneemt, ontstaan een aantal hormonale veranderingen. De insuline/glucagon ratio neemt o.a. af. Er bestaat bij toenemende encephalopathie een negatieve correlatie tussen de glucagonspiegel en het aminozuurquotiënt en een positieve correlatie tussen de glucagonspiegel en het tryptofaan en tussen de glucagonspiegel en de andere aromatische aminozuurspiegels. Er is daarentegen geen correlatie tussen de insulinespiegels en de aminozuurspiegels van korte keten aminozuren of van aromatische aminozuren en tussen de insuline spiegels en het aminozuurquotiënt (338).

Verhoogde glucagon spiegels worden gezien bij levercirrhose met (339) en zonder portale shunting (338). Ze zijn waarschijnlijk het gevolg van verhoogde secretie (340). Op grond van C-peptide metingen heeft men geconcludeerd, dat de insulineproductie bij cirrhose niet verhoogd is (341). Het is niet waarschijnlijk, dat de verhoogde GH spiegels secundair zijn aan de relatief verhoogde insuline spiegels. Wanneer men de situatie van de patienten met cirrhose met hyperinsulinisme en normale bloedsuikers imiteert door aan proefpersonen glucose en insuline te geven, dan treedt er geen stijging van de GH spiegel op (342). Daarnaast bestaat er, zoals eerder besproken, geen correlatie tussen het aminozuurquotiënt en de insulinespiegel, maar wel tussen dit quotiënt en de basale GH spiegel.

Men zou kunnen veronderstellen dat de verhoogde oestrogeenspiegels bij cirrhose een rol spelen m.b.t. de verhoogde GH spiegels. Oestrogenen geven bij mannen hogere GH spiegels, maar na TRH toediening wordt geen stijging van de GH spiegel gezien (343). Oestrogenen kunnen in de andere onderzochte patientengroepen geen rol spelen.

Er is nog een derde verklaring mogelijk. Bij cirrhose en nierinsufficiëntie is de synthese van somatomedine onder invloed van GH verminderd. Een gevolg hiervan kan zijn het wegvallen van een eventuele negatieve feed-back op de GH produktie (335).

Wij vonden bij de levercirrhosepatienten een relatie tussen de verhoogde basale GH spiegels en het verlaagde aminozuurquotiënt. Uiteraard is dit geen bewijs voor een causaal verband. Het is echter wel aantrekkelijk te veronderstellen, dat de verandering van het aminozuurquotiënt tot gevolg heeft, dat er tevens een verschuiving optreedt van de neurotransmitterconcentraties. Deze stoffen zouden dan indirect de GH producerende cel in de hypofyse kunnen activeren en een situatie kunnen scheppen, waarbij de in aanleg aanwezige TRH gevoelige receptoren (zie hoofdstuk IV) geactiveerd worden.

Voor de acromegale patient ligt de situatie in zoverre anders, dat niet

extracerebrale omstandigheden, in casu de aminozuurconcentraties in het bloed verantwoordelijk zijn voor de verhoogde GH spiegels, maar dat er mogelijk juist een endogene dysregulatie van de catecholaminen in de hypothalamus zelf bestaat (344).

Uit de voorgaande hoofdstukken is duidelijk geworden hoe complex de regulatie van de hypofysevoorkwabhormonen is. Het probleem dat zich voordoet bij de oplossing van de door ons opgeworpen vragen is gelegen in het feit, dat men voornamelijk is aangewezen op dierexperimenteel onderzoek.

SAMENVATTING

Centraal in dit onderzoek staat de vraag of het mogelijk is een hypofyse-tumor te diagnostiseren op grond van een niet-specifieke reactie na toediening van een releasing hormoon.

In hoofdstuk I wordt een overzicht gegeven van alle factoren, die een rol spelen bij de regulatie van de zes hypofysevoorkwabhormonen bij normale personen. Voor zover bekend produceert één hypofysecel één hypofysehormoon onder invloed van releasing- en inhibiting hormonen, met uitzondering van LH en FSH. Men vermoedt, naast de tot dusver bekende, nog andere releasing- en inhibiting hormonen. Bij de regulatie van de hypofysevoorkwabhormonen spelen een aantal terugkoppelingsmechanismen een rol. Er bestaat een terugkoppeling van het eindorgaan op de hypofyse-hypothalamus, van de hypofyse op de hypothalamus (short feedback) en van releasing hormonen op de hypothalamus (ultra short feedback). In dit kader is het van belang, dat er een recirculatie bestaat van veneus bloed uit de hypofysevoorkwab naar de hypofyseachterkwab en de hypothalamus. Op de regulatie wordt voorts invloed uitgeoefend door vele neurotransmitters. Daarnaast spelen invloeden van buitenaf een rol zoals koude, gewicht, slaap, stress enz. Er zijn specifieke hypofysereceptoren voor releasing hormonen. Het blijkt dat synthese en release niet altijd in gelijke mate beïnvloed worden. Medicamenten kunnen de hypofysehormoonafgifte beïnvloeden.

Het slot van het hoofdstuk wordt gewijd aan het verlies van de specifieke gevoeligheid van de hypofysecel voor de releasing hormonen TRH en LH-RH onder bepaalde pathologische omstandigheden. Genoemd worden acromegalie, M. Cushing en het syndroom van Nelson, levercirrhose, nierinsufficiëntie, anorexia nervosa en psychische depressie.

In hoofdstuk II wordt een beschrijving gegeven van de proefopstelling. Een aantal patientengroepen werden geformeerd n.l. controle personen (groep 1), patienten met de ziekte van Parkinson, chronisch behandeld met L-Dopa (groep 2), patienten met levercirrhose (groep 3), patienten met acromegalie (groep 4), patienten met een prolactinoom (groep 5), patienten met een ACTH producerende tumor (groep 6), patienten met een endocrinologisch niet-actieve tumor (groep 7) en patienten met een cranio-pharyngeoom (groep 8). Bij deze patienten werden een TRH en LH-RH test gedaan, tijdens welke steeds alle zes hypofysevoorkwabhormonen werden bepaald. De testen werden onder verschillende omstandigheden

herhaald: na uiteenlopende doseringen van releasing hormonen, pre- en postoperatief, tijdens toediening van broomergocriptine en enkele testen tijdens toediening van somatostatine, indometacine en cyproheptadine. Indometacine en cyproheptadine hadden in onze proefopstelling geen effect.

In hoofdstuk III worden de resultaten van het onderzoek vermeld. Hogere basale GH spiegels en GH stijgingen na toediening van TRH worden waargenomen bij patienten met levercirrhose en patienten met acromegalie. Na LH-RH wordt in de acromegale groep in een enkel geval een stijging gezien. Verschil in sexe, de aanwezigheid van hypogonadisme of hypothyreoïdie spelen hierbij geen rol. De door ons gebruikte hoge en lage doseringen van releasing hormonen hebben eenzelfde effect op de respons. Broomergocriptine is ook tijdens chronisch gegeven hoge doseringen bij onze patienten niet in staat de te hoge GH spiegels te normaliseren. Aanwijzingen worden gevonden voor een in hoofdzaak afgifte remmend effect en een nagenoeg ontbrekend synthese remmend effect op de GH producerende cel. De in de literatuur gevonden correlatie tussen de GH stijging na TRH en de GH daling tijdens broomergocriptine en daarmee een veronderstelde prognostische waarde voor het aanslaan van de dopaminerge therapie, kan door ons niet bevestigd worden. Het beloop van de GH spiegels van acromegale patienten voor- en na operatie en voor- en na bestraling wordt getoond en vergeleken met de gegevens uit de literatuur.

PRL stijgingen na LH-RH worden niet gezien. In de literatuur is nog steeds enige discussie gaande omtrent de vraag of men door middel van een TRH test functionele hyperprolactinemie kan onderscheiden van overproductie door een prolactinoom. Wij vinden, dat naarmate de basale PRL spiegel hoger is, de percentuele PRL stijging na TRH afneemt. Ook daarom kan naar onze mening een vlak verlopende PRL respons na TRH voor deze diagnose niet gebruikt worden. Bovendien kan een normale procentuele PRL stijging bij aanwezigheid van een prolactinoom ook gezien worden. Er is een relatie tussen hyperprolactinemie en amenorrhoe, maar niet tussen hyperprolactinemie en een te lage testosteronspiegel. Dit laatste werd bekeken bij patienten met een hypofysetumor met en zonder hyperprolactinemie. Broomergocriptine is een zeer effectief middel voor het verlagen van de PRL spiegels. Het remt waarschijnlijk zowel de PRL synthese als de release na TRH toediening, in tegenstelling dus met zijn effect op de GH producerende cel. De PRL spiegels pre- en postoperatief alsmede voor- en na bestraling worden besproken aan de hand van de gegevens uit de literatuur.

ACTH spiegels kunnen blijkens onze resultaten niet gebruikt worden voor de diagnose ziekte van Cushing. Zij kunnen geheel normaal uitvallen door waarschijnlijk een negatieve feed-back van cortisol. Wij vinden een aspecifieke stijging van het ACTH zowel na TRH als na LH-RH bij één patient met het syndroom van Nelson en één patient met de ziekte van Cushing na bijnierextirpatie. Bij de interpretatie moet rekening gehouden worden met spontane fluktuaties van het ACTH. Tenslotte wordt een patient beschreven met een bijnierinsufficiëntie en een verhoogde biologisch niet werkzame ACTH spiegel.

Een TSH stijging na LH-RH wordt zelden gezien en is dikwijls niet reproduceerbaar. Het mogelijk ontstaan van een hypofysetumor op basis van een primaire hypothyreoïdie wordt besproken. In de literatuur wordt een remmende invloed van somatostatine op het TSH genoemd, in ons onderzoek is deze invloed op de gestimuleerde TSH afgifte gering.

In enkele publikaties wordt een stijging beschreven van FSH na toediening van TRH bij normale mannen. Wij vinden dit voor FSH en LH, zowel bij patienten met een tumor als bij controle personen. De basale LH spiegels bij vrouwen met een prolactinoom zijn lager dan die van mannen in deze groep. Er is geen relatie tussen de PRL spiegel en de LH, FSH spiegel alsmede de LH, FSH respons na LH-RH. De invloed van hyperprolactinemie op de gonadale functie lijkt bij de vrouw via andere mechanismen te verlopen dan bij de man en speelt zich waarschijnlijk niet op hypofyseniveau af.

In hoofdstuk IV wordt een onderzoek beschreven met als vraagstelling of de aspecifieke GH respons na TRH bij patienten met acromegalie het gevolg is van niet-specifieke receptoren op de hypofysecel. Hypofysetumorweefsel van 5 acromegale patienten en 2 patienten met een prolactinoom, verkregen tijdens operatie, werd in een filterkamer geplaatst en geperifundeerd met TRH, LH-RH, dopamine, somatostatine en serotonine. Door het weefsel van één acromegale patient werd na perfusie met TRH GH afgegeven, op deze cellen waren dus niet-specifieke receptoren aanwezig. Zoals te verwachten werd een daling van de PRL afgifte tijdens perfusie met dopamine gezien, een aanwijzing voor dopaminerge receptoren op de PRL producerende cellen. Een daling van de GH afgifte werd echter niet gezien. Ook tijdens perfusie met somatostatine werd geen daling van de GH afgifte waargenomen. Gespeculeerd wordt over de mogelijkheid dat in aanleg reeds receptoren voor een groot aantal stoffen aanwezig zijn, die bijvoorbeeld na uitval van releasing- en inhibiting hormonen in aantal toenemen.

In hoofdstuk V wordt een onderzoek beschreven naar de oorzaak van de verhoogde GH spiegels en de aspecifieke reacties onder pathologische omstandigheden zoals levercirrhose, anorexia nervosa en nierinsufficiëntie. Uitgegaan werd van de hypothese van Fischer, die behelst dat verschuivingen van de concentraties van aromatische aminozuren en korte keten aminozuren in het bloed, leiden tot veranderde concentraties van neurotransmitters in de hersencel. Bij bovengenoemde patientengroepen werden aminozuuranalyses in het serum gedaan. Het blijkt, dat de genoemde groepen inderdaad een lager aminozuurquotiënt $\frac{(\text{leucine} + \text{isoleucine} + \text{valine})}{(\text{phenylalanine} + \text{tyrosine})}$ hebben dan de controle personen. Daarnaast werd bij patienten met levercirrhose een negatieve correlatie gevonden tussen de hoogte van de basale GH spiegel en het aminozuurquotiënt. De aspecifieke reacties kunnen het gevolg zijn van toename van TRH gevoelige receptoren onder invloed van veranderde neurotransmitterconcentraties.

De uiteindelijke conclusie met betrekking tot de in de aanhef gestelde vraag is, dat een niet-specifieke reactie van hypofysehormonen na toediening van releasing hormonen, geen differentiaal diagnostische betekenis heeft met betrekking tot de diagnostiek van hypofysetumoren. In geval van operatie in verband met acromegalie, kan zij echter een vingerwijzing zijn voor achtergebleven tumorweefsel, ook wanneer de pre-operatief verhoogde GH spiegel is genormaliseerd.

SUMMARY

The main question of this research project has been, how far is it possible to diagnose a pituitary tumor with the help of a non-specific response to administration of a releasing hormone.

In chapter I a review has been given of all the factors, which play a part in the regulation of the six pituitary hormones under normal conditions. As far as is known one cell secretes one hormone under the influence of releasing- and inhibiting hormones, with the exception of LH and FSH. Discussed are the different pituitary hormones, especially the formation of ACTH, LPH, endorphins and enkephalins. Different releasing- and inhibiting hormones and factors are surveyed. There is a feed-back mechanism of the target-organ on pituitary and hypothalamus, of the pituitary on the hypothalamus (short feed-back) and of the releasing hormones on the hypothalamus (ultra short feed-back). In relation with the feed-back the vascularisation of the pituitary is mentioned, especially the recirculation of venous blood of its pars anterior to the pars posterior and to the hypothalamus. A review is given of all the neurotransmitters and other influences as cold, weight, sleep, stress. There are specific receptors for the releasing hormones. However synthesis and release of the pituitary hormones are not influenced to the same extent by the releasing hormones. Drugs are able to influence the release of the pituitary hormones. Finally the non-specific release of pituitary hormones to releasing hormones in certain pathologic conditions is mentioned, such as acromegaly, M. Cushing and the Nelson syndrome, cirrhosis of the liver, renal insufficiency, anorexia nervosa and mental depression.

In chapter II a description of the methods has been given. Eight patient-groups are formed; the controls (group 1), patients with M. Parkinson, chronically treated with L-Dopa (group 2), patients with cirrhosis of the liver (group 3), patients with acromegaly (group 4), patients with a prolactinoma (group 5), patients with a ACTH producing pituitary tumor (group 6), patients with a non-secreting pituitary tumor (group 7) and patients with a craniopharyngeoma (group 8). A TRH and a LH-RH test have been done in all patients, during which the level of the six pituitary hormones were determined. The tests were repeated under different conditions; after a low and high dosage of releasing hormones, before and after operation, during administration of bromoergocriptine. Some tests were done during administration of somatostatine, indometacine and cyproheptadine. Indometacine and cyproheptadine didn't influence the results of the tests in our population.

In chapter III the results are mentioned. Patients with a cirrhosis of the liver and with acromegaly showed a raised level of basal GH and a non-specific release of GH after administration of TRH. Some patients in the acromegalic group showed also a release of GH after LH-RH. The non-specific release was not related to sex, the presence of hypogonadism or hypothyroidism. The level of the response was not influenced by the dosage of the releasing hormones. The raised GH levels could not be normalised by chronically given bromocriptine. There were indications for a mainly release inhibiting effect and only a minimal synthesis inhibiting effect of bromocriptine on the GH producing cell. A correlation between a GH release after TRH and an inhibition of GH during bromocriptine has been described in the literature. It should be of prognostic value for a GH inhibiting effect of dopaminergic drugs. We could not confirm this correlation. The course of the GH levels of acromegalic patients before- and after operation, before and after irradiation were shown. The results were compared with the data of the literature.

We did not observe non-specific release of PRL after LH-RH. There is still some discussion in the literature about the question whether one can distinguish functional hyperprolactinemia from hyperprolactinemia as a result of a prolactinoma with the help of a TRH test. Our results do show the higher the basal level of PRL, the lower the percentual increase of PRL after TRH. Reasons why we think a TRH test is not a decisive tool in the diagnosis of a prolactinoma. There is a relation between hyperprolactinemia and amenorrhea, but this doesn't exist between hyperprolactinemia and a sub-normal level of testosterone, regarding patients with a pituitary tumor. High levels of PRL are effectively reduced by bromocriptine. This drug probably inhibits the synthesis as well as the release of PRL, in contrast with its action on the GH producing cell. The results with respect to the levels of PRL before- and after operation and before and after irradiation are discussed and compared with the data in literature.

From our results it is clear that determination of the ACTH level is of no use in the diagnosis of M. Cushing. It may be quite normal, probably as a result of the negative feed-back of the high level of cortisol. One patient with the Nelson syndrome and one patient with M. Cushing after adrenal extirpation showed a non-specific release of ACTH after TRH as well as LH-RH. However, it may have been caused by spontaneous fluctuations. Finally a patient is discussed with adrenal insufficiency and a high level of ACTH, which is not biologically active.

Release of TSH after administration of LH-RH is very rare and mostly not reproducible. The development of a pituitary tumor in consequence of primary hypothyroidism is mentioned. An inhibiting influence of somatostatine upon the level of TSH is discussed in the literature. We only found a minor effect.

A release of FSH after administration of TRH in normal men is mentioned in some publications. We saw a release of FSH as well as LH in normal persons and patients with a pituitary tumor, both in men and women. The basal levels of LH in women with a prolactinoma are lower then those of the men in this group. No relation was found between the PRL level and the level of LH and FSH as well as the response of LH and FSH after administration of LH-RH. There seems to be a difference in the influence of hyperprolactinemia on the gonadal function between women and men. Probably this is not on the level of the pituitary.

In chapter IV an investigation in vitro is described. The question arose whether non-specific receptors on the pituitary cell are responsible for the non-specific responses of GH after administration of TRH in patients with acromegaly. During operation we took the tissue of pituitary tumors of 5 acromegalic patients and 2 patients with a prolactinoma. These tissues were placed on a filter and perfused by TRH, LH-RH, dopamine, somatostatine and serotonin. After administration of TRH there was release of GH by the tissue of one acromegalic patient and so we concluded that these cells possessed non-specific receptors. PRL level dropped during perfusion of dopamine, however the GH level did not. In vitro there was no effect of somatostatine on the release of GH. Possibly the relative amounts of the receptors for releasing and release-inhibiting hormones, giving a pituitary cell its sensitivity under normal conditions, can be changed to such an extent, that a tumor cell may seem to react non-specifically. Maybe these changes are promoted by pathological changes in production of one or more releasing- or release-inhibiting hormones.

In chapter V the cause of the raised levels of GH and the non-specific releases of GH in pathologic circumstances, like cirrhosis of the liver, anorexia nervosa and renal insufficiency, has been studied. Fischer has suggested, that shifts of concentrations of aromatic amino acids and short chain amino acids in the blood lead to changed concentrations of neurotransmitters in the brain cells. Therefore we did a study along these lines. Analyses of amino acids in the serum were done in the patient groups. In the clinical conditions mentioned above, the different groups showed a lower

amino acid quotient $\frac{(\text{leucine} + \text{isoleucine} + \text{valine})}{(\text{phenylalanine} + \text{tyrosine})}$ in comparison with the control group.

Changed concentrations of neurotransmitters could have caused an increase of receptors sensitive to TRH.

The final conclusion in relation to the main question is: a non-specific reaction of any pituitary hormone after administration of releasing hormones is useless in the diagnosis of a pituitary tumor. However, if the level of GH has been normalized after surgical treatment for acromegaly, but shows a rise after administration of TRH, it could be an indication for remaining tumor tissue.

REFERENTIES

1. Wislocki, G.B., King, L.S.
The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes,
with a study of the hypophyseal vascular supply.
Am.J.Anat. 58: 428, 1936.
2. Bergland, R.M., Page, R.B.
Pituitary-brain vascular relations: a new paradigm.
Science 204: 18, 1979.
3. Page, R.B., Leure-du Pree, A.E., Bergland, R.M.
The neurohypophyseal capillary bed.
Am.J.Anat. 153: 33, 1978.
4. Oliver, C., Mical, R.S., Porter, J.C.
Hypothalamic-pituitary vasculature: evidence for retrograde blood flow
in the pituitary stalk.
Endocrinology 101: 598, 1977.
5. Krieger, D.T., Liotta, A., Brownstein, M.J.
Presence of corticotropin in brain of normal and hypophysectomised
rats.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 74: 648, 1977.
6. Fuxe, K., Hökfelt, T., Eneroth, P.
Prolactin-like immunoreactivity: localization in nerve terminals of
rat hypothalamus.
Science 196: 899, 1977.
7. Moldow, R., Yalow, R.
Extrahypophysial distribution of thyrotropin as a function of brain
size.
Life Sci. 22: 1859, 1978.
- B. Swaab, D.F.
Hypothalamo-neurohypophyseal system and reproduction.
Prog.Brain Res. 38: 225, 1972.
9. Bergland, R.M., Davis, S.L., Page, R.B.
Pituitary secretes to brain.
Lancet II: 276, 1977.
10. Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M.
In: *Clinical Neuroendocrinology*, Eds. Philadelphia, F.A. Davies Co. 17,
1977.
11. Landolt, A.M.
Praktische Bedeutung neuer Erkenntnisse über Struktur und Funktion von
Hypophyseadenomen.
Schweiz.med.Wschr. 108: 1521, 1978.

12. Mc Cormick, W.F., Halmi, N.S.
Absence of chromophobe adenomas from a large series of pituitary tumors.
Arch.Path. 92: 231, 1971.
13. Pelletier, G., Robert, F., Hardy, J.
Identification of human anterior pituitary cells by immunoelectron microscopy.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 46: 534, 1978.
14. Duello, T.M., Halmi, N.S.
Ultrastructural-immunocytochemical localization of growth hormone and prolactin in human pituitaries.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 49: 189, 1979.
15. Phifer, R.F., Midgley, A.R., Spicer, S.S.
Immunohistologic and histologic evidence that follicle stimulating hormone and luteinizing hormone are present in the same cell type in the human pars distalis.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36: 125, 1973.
16. Doniach, I.
Histopathology of the anterior pituitary.
Clin.Endocrinol.Metab. 6: 21, 1977.
17. Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M.
In: Clinical Neuroendocrinology, Eds. Philadelphia, F.A. Davies Co. 201, 1977.
18. Sairam, M.R., Li, C.H.
Human pituitary thyrotropin. The primary structure of the alpha and beta subunits.
Can.J.Biochem. 55: 755, 1977.
19. Kourides, I.A., Ridgeway, E.C., Weintraub, B.D.
Thyrotropin-induced hyperthyroidism: use of alpha and beta subunit levels to identify patients with pituitary tumors.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45: 534, 1977.
20. Kourides, I.A., Weintraub, B.D., Ridgeway, E.C.
Increase in the beta subunit of human TSH in hypothyroid serum after thyrotropin releasing hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37: 836, 1973.
21. Kourides, I.A., Weintraub, B.D., Ridgeway, E.C.
Pituitary secretion of free alpha and beta subunit of human thyrotropin in patients with thyroid disorders.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40: 872, 1975.

22. Kourides, I.A., Weintraub, B.D., Re, R.N.
Thyroid hormone, oestrogen and glucocorticoid effects on two
pituitary glycoprotein hormone alpha subunit pools.
Clin.Endocrinol. 9: 535, 1978.
23. Hughes, J.
Opioids peptides and their relatives.
Nature 278: 394, 1979.
24. Nakanishi, S., Inoue, A., Kita, T.
Nucleotide sequence of cloned c-DNA for DNA corticotropin-beta
lipotropin precursor.
Nature 278: 423, 1979.
25. Scott, A.P., Ratcliffe, J.G., Rees, L.H.
Pituitary peptide.
Nature 244: 65, 1973.
26. Silman, R.E., Chard, T., Lowry, P.J.
Human foetal pituitary peptides and parturation.
Nature 260: 716, 1976.
27. Li, C.H., Chung, D., Yamashiro, D.
Isolation, characterization and synthesis of a corticotropin
inhibiting peptide from human pituitary glands.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 75: 4309, 1978.
28. Li, C.H., Barnafi, L., Chrétien, M.
Isolation and amino-acid sequence of beta-LPH from sheep pituitary
glands.
Nature 208: 1093, 1965.
29. Scott, A.P., Lowry, P.J.
Adrenocorticotrophic and melanocyte stimulating peptides in the human
pituitary.
Biochem.J. 139: 593, 1974.
30. Rossier, J., Bayon, A., Vargo, T.M.
Radioimmunoassay of brain peptides: evaluation of the methodology
for the assay of beta - endorphin and enkephalin.
Life Sci. 21: 847, 1977.
31. Bloomfield, G.A., Scott, A.P., Rees, L.H.
Proceedings: melanocyte-stimulating hormone related peptides in human
plasma.
Nature 252: 492, 1974.
32. Jeffcoate, W.J., Rees, L.H., Lowry, P.J.
A specific radioimmunoassay for human beta-lipotropin.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 47: 160, 1978.

33. Krieger, D.T., Liotta, A.S., Suda, T.
Human plasma immunoreactive lipotropin and adrenocorticotropin in normal subjects and in patients with pituitary-adrenal diseases.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 566, 1979.
34. Liotta, A.S., Suda, T., Krieger, D.T.
Beta-lipotropin is the major opioid-like peptide of human pituitary and rat pars distalis: lack of significant beta-endorphin.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 75: 2950, 1978.
35. Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J.
Beta-endorphin and adrenocorticotrophin are selected concomitantly by the pituitary gland.
Science 197: 1367, 1977.
36. Guillemin, R.
Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron.
Science 202: 390, 1978.
37. Ree, J.M.v., Wiedt, D. de
Endorfinen en hun betekenis voor de psychopathologie.
Ned.Tijdschr.Geneesk. 123: 327, 1979.
38. Rossier, J., Battenberg, E., Pittman, Q.
Hypothalamic enkephalin neurones may regulate the neurohypophysis.
Nature 277: 653, 1979.
39. Rivier, C., Vale, W., Ling, N.
Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by beta-endorphin.
Endocrinology 100: 238, 1977.
40. Shome, B., Parlow, A.F.
Human pituitary prolactin: the entire linear aminoacid sequence.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45: 1112, 1977.
41. Benveniste, R., Helman, J.D., Orth, D.N.
Circulating big human prolactin conversion to small human prolactin by reduction of disulfide bonds.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 883, 1979.
42. Garnier, P.E., Aubert, M.L., Kaplan, S.L.
Heterogeneity of pituitary and plasma prolactin in man: decreased affinity of "big" prolactin in a radioreceptor assay and evidence for its secretion.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 47: 1273, 1978.

43. Frantz, A.G.
Prolactin.
N.Engl.J.Med. 298: 201, 1978.
44. Burgus, R., Dunn, T.F., Ward, D.N.
Dérivés polypeptidiques de synthèse doués d'activité hypophysiotrope TRF.
Acad.Science 268: 2116, 1969.
45. Matsua, H., Baba, Y., Nair, R.M.
Structure of the porcine LH- and FSH releasing hormone. I The proposed aminoacid sequence.
Biochem.Biophys.Res.Coomun. 43: 1334, 1971.
46. Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R.
Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone.
Science 179: 77, 1973.
47. Leblanc, H., Yen, S.S.
Comparison of cyclic and linear forms of somatostatin in the inhibition of growth hormone, insulin and glucagon secretion.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40: 906, 1975.
48. Jeffcoate, S.L., Hutchinson, J.S.M.
In: The Endocrine Hypothalamus, Eds. New York, Academic Press, 118 en 275, 1978.
49. Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M.
In: Clinical Neuroendocrinology, Eds. Philadelphia, F.A. Davies Co. 215, 1977.
50. Elde, R., Hökfelt, T.
Localization of hypophysiotropic peptides and other biologically active peptides within brain.
Annu.Rev.Physiol. 41: 587, 1979.
51. Jackson, I.M.D., Reichlin, S.
Brain thyrotrophin releasing hormone is independant of the hypothalamus.
Nature 267: 853, 1977a.
52. Brownstein, M.J., Utiger, R.D., Palkovits, M.
Effect of hypothalamic deafferentation on thyrotropin releasing hormone levels in rat brain.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 72: 4177, 1975.
53. Wilber, J.F., Montoya, E., Plotnikoff, N.P.
Gonadotropin-releasing hormone and thyrotropin releasing hormone: distribution and effects in the central nervous system.
Recent Prog.Horm.Res. 32: 177, 1976.

54. Shambaugh III, G., Kubek, M., Wilber, J.F.
TRH activity in the human placenta.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 483, 1979.
55. Jeffcoate, S.L., Hutchinson, J.S.M.
In: The Endocrine Hypothalamus, Eds. New York, Academic Press 262, 1978.
56. Ibid 260.
57. Scanlon, M.F., Rees Smith, B., Hall, R.
Thyroid stimulating hormone: neuroregulation and clinical applications.
Clin.Sci.Mol.Med. 55: 1, 1978.
58. Ormston, B.J., Garry, R., Cryer, R.J.
Thyrotrophin releasing hormone as a thyroid function test.
Lancet II: 10, 1971.
59. Sanchez-Franco, F., Cacicedo, G.L.
Influence of sex phase of the menstrual cycle on thyrotropin response
to thyrotropin releasing hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37: 736, 1973.
60. Sawin, C.T., Hershman, J.M., Boyd III, A.E.
The relationship of changes in serum estradiol and progesterone during
the menstrual cycle to the thyrotropin and prolactin responses to
thyrotropin releasing hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 47: 1296, 1978.
61. Reymond, M., Lemarchand-Béraud, Th.
Effects of estrogens on prolactin and thyrotrophin responses to TRH
in women during menstrual cycle and under oral contraceptive treatment.
Clin.Endocrinol. 5: 429, 1976.
62. Boyd III, A.E., Sanchez-Franco, F.
Changes in the prolactin response to thyrotropin releasing hormone
during the menstrual cycle of normal women.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44: 985, 1977.
63. McNeilly, A.S., Hagen, C.
Prolactin, LH and FSH responses to a combined LHRH/TRH test at
different stages of the menstrual cycle.
Clin.Endocrinol. 3: 427, 1974.
64. Bremner, W.J., Kretser, D.M. de, Burger, H.G.
Increases in serum concentrations of follicle stimulating hormone
(FSH) during thyrotrophin releasing hormone (TRH) infusions in
normal men.
Clin.Endocrinol. 404: 399, 1977.

65. Mortimer, C.H., Besser, G.M., Galdie, D.J.
The TSH, FSH and Prolactin responses to continuous infusions of TRH and the effects of estrogen administration in normal males.
Clin.Endocrinol. 3: 97, 1974.
66. Tolis, G., Guyda, H., Naftolin, F.
Elevation of serum LH during TRH infusion in normal woman.
Clin.Res. 25: 302A, 1977 (abstract).
67. Hall, R., Werner, I., Holgate, H.
Discussion following "Effects of TRH on and interaction with other pituitary hormones". Eds. Basel, Karger, 1: 139, 1972.
68. Anderson, M.S., Bowers, C.Y., Kastin, A.J.
Synthetic thyrotropin-releasing hormone.
N.Engl.J.Med. 285: 1279, 1971.
69. Maeda, K., Kato, Y., Chihara, K.
Suppression by TRH of growth hormone release induced by arginine and insulin induced hypoglycaemia in man.
J.Clin.Endocrinol. 43: 453, 1976.
70. Burrow, G.N., May, P.B., Spaulding, S.W.
TRH and dopamine interactions affecting pituitary hormone secretion.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45: 65, 1977.
71. Chihara, K., Kato, Y., Maeda, K.
Effects of TRH on sleep and sleep related growth hormone release in normal subjects.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44: 1094, 1977.
72. Schwinn, G., Heckrodt, B., Köbberling, J.
The effects of pimozide, TRH and cyproheptadine on sleep induced growth hormone secretion in man.
Acta Endocrinol.(Kbh) (Suppl.) 78: 11, 1978.
73. Rossier, J., Battenberg, E., Pittman, Q.
Hypothalamic enkephalin neurones may regulate the neurohypophysis.
Nature 277: 653, 1979.
74. Clarke, G., Wood, P., Merrick, L.
Opiate inhibition of peptide release from the neurohumeral terminals of the hypothalamic neurones.
Nature 282: 746, 1979.
75. Tramu, G., Leonardelli, J.
Immunohistochemical localizations of enkephalin in median eminence and adenohypophysis.
Brain Res. 168: 457, 1979.

76. Snyder, S.H.
Opiate receptors in the brain.
N.Engl.J.Med. 296: 266, 1977.
77. Guillemin, R.
Endorphins, brain peptides that act like opiates.
N.Engl.J.Med. 296: 226, 1977.
78. McCann, S.M.
Luteinizing hormone releasing hormone.
N.Engl.J.Med. 296: 800, 1977.
79. Martini, L.
Control of the secretion of the gonadotropin release factor(s).
Hypothalamic hormones, structure, synthesis and biological activity,
Eds. Neinheim, Verlag Chemie GmbH. 1975.
80. Schally, A.V.
Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland.
Science 202: 1828, 1978.
81. Jeffcoate, S.L., Hutchinson, J.S.M.
The Endocrine Hypothalamus, Eds. New York, Academic Press, 182 en 271,
1978.
82. Snoep, M.C.
Delayed puberty and hypogonadotropic hypogonadism.
Proefschrift, Groningen, 1978.
83. Mortimer, R.H., Fleischer, N., Lev-Gur, M.
Correlation between integrated LH and FSH levels and the response to
LHRH.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 43: 1240, 1976.
84. Römler, A.
Short term regulation of LH and FSH secretion in cyclic women. I Altered
pituitary response to a second of two LHRH injections in short intervals.
Acta Endocrinol.(Kbh) 87: 248, 1978.
85. Römler, A.
Short term regulation of LH and FSH secretion in cyclic women. II Initial
augmentation and subsequent diminuation of GH secretion in response to
six repeated LHRH injections at short intervals.
Acta Endocrinol.(Kbh) 88: 633, 1978.
86. Römler, A., Viebahn, C., Schwartz, K.
Short term regulation of LH and FSH secretion in cyclic women.
Acta Endocrinol.(Kbh) 90: 394, 1979.

87. Römmler, A., Seinsch, W., Hasan, A.S.
Ultrastructure of rat pituitary LH gonadotrophs in relation to serum and pituitary LH levels following repeated LHRH stimulation.
Cell Tissue Res. 190: 135, 1978.
88. Bremner, W.J., Paulsen, C.A.
Two pools of luteinizing hormone in the human pituitary.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 39: 811, 1974.
89. Gonzales Barcena, D., Kastin, A.J., Schalch, D.S.
Synthetic LH-releasing hormone (LHRH) administered to normal men by different routes.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37: 481, 1973.
90. Yen, S.S.C., Tsai, C.C.
Acute gonadotrophin release induced by exogenous estradiol during the mid-follicle phase of the menstrual cycle.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 34: 298, 1972.
91. Stewart Bentley, M., Odell, W., Horton, R.
The feed back control of luteinizing hormone in normal adult men.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38: 545, 1974.
92. Shaw, R.W., Buff, W.R., London, D.R.
Effect of estrogen pretreatment on subsequent response to LHRH in normal women.
Clin.Endocrinol. 4: 297, 1975b.
93. Shaw, R.W.
Neuroendocrinology of the menstrual cycle.
Clin.Endocrinol.Metab. 7: 531, 1978.
94. Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M.
Clinical Neuroendocrinology, Eds. Philadelphia, F.A. Davies Co., 103, 1977.
95. Franchimont, P., Chari, S., Hagelstein, M.T.
Existence of a follicle stimulating hormone inhibiting factor "inhibin" in bull seminal plasma.
Nature 257: 402, 1975.
96. Barraclough, C.A., Wise, P.M., Turgeon, J.
Recent studies on the regulation of pituitary LH and FSH secretion.
Biol.Reprod.20: 86, 1979.
97. Reiter, E.O., Kulin, H.E., Hamwood, S.M.
The absence of positive feed back between estrogen and luteinizing hormone in sexually immature girls.
Pediatr.Res. 4: 740, 1974.

98. Shaw, R.W., Butt, W.R., London, D.R.
The effect of progesterone on FSH and LH response to LHRH in normal women.
Clin.Endocrinol. 4: 543, 1975c.
99. Yen, S.S.C., Berg, G.v.d., Rebar, R.
Variation of pituitary responsiveness to synthetic LRF during different phases of the menstrual cycle.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 35: 931, 1972b.
100. Antunes, J.L., Carmel, P.W., Housepian, E.M.
Luteinizing hormone releasing hormone in human pituitary blood.
J.Neurosurg. 49: 382, 1978.
101. Santen, R.J., Ruby, E.R.
Enhanced frequency and magnitude of episodic luteinizing hormone-releasing hormone discharge as a hypothalamic mechanism for increased luteinizing hormone secretion.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 315, 1979.
102. Belchetz, P.E., Plant, T.M., Nakai, Y.
Hypophyseal responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin releasing hormone.
Science 202: 631, 1978.
103. Burbach, J.P.H., Loeber, J.G., Verhoef, J.
Selective conversion of beta endorphin into peptides related to gamma and alpha endorphin.
Nature 283: 96, 1980.
104. Jewelewicz, R., Dyrenhirth, I., Ferin, M.
Gonadotropin, estrogen and progesterone responses to long term gonadotropin releasing hormone infusion at various stages of the menstrual cycle.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45: 662, 1977.
105. Hsueh, A.J., Erickson, G.F.
Extra pituitary inhibition of testicular function by luteinizing hormone releasing hormone.
Nature 281: 66, 1979.
106. Kastin, A.J., Gonzales Barcena, D., Friesen, H.
Unaltered plasma prolactin levels in men after administration of synthetic LH releasing hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36: 375, 1973.

107. Robyn, C., L'Hermite, M., Leclercq, R.
Effects of testosterone on gonadotrophin responses to synthetic LH and FSH releasing hormone (LRH) in normal men.
Acta Endocrinol.(Kbh) 83: 692, 1976.
108. Wagner, H., Böckel, K., Hrubesch, M.
On the effect of synthetic LH releasing hormone on the blood levels of LH, FSH, hGH, TSH, ACTH, insulin and bloodsugar in man.
Horm.Metab.Res. 4: 403, 1972.
109. Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M.
Clinical Neuroendocrinology Eds. Philadelphia, F.A. Davies Co. 160, 1979.
110. Tyden, G., Somnegård, H., Thulin, L.
Somatostatin and bleeding esophageal varices.
N.Engl.J.Med. 301: 46, 1979.
111. Long, R.G., Adrian, T.E., Brown, M.R.
Suppression of pancreatic endocrine tumor secretion by long-acting somatostatin analogue.
Lancet II: 764, 1979.
112. Sheppard, M., Shapiro, B., Pimstone, B.
Metabolic clearance and plasma half-disappearance time of exogenous somatostatin in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 50, 1979.
113. Patel, Y.C., Reichlin, S.
Somatostatin in hypothalamus, extrahypothalamic brain and peripheral tissue of the rat.
Endocrinol. 102: 523, 1978.
114. Christensen, S.E., Nerup, J., Hansen, A.P.
Effects of somatostatin on basal levels of plasma growth hormone and insulin in acromegalics.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 42: 839, 1976.
115. Besser, G.M., Mortimer, C.H., Carr, D.
Growth hormone release inhibiting hormone in acromegaly.
Br.Med.J. 1: 352, 1974.
116. Besser, G.M., Mortimer, C.H., McNeilly, A.S.
Long term infusion of growth hormone release inhibiting hormone in acromegaly: effects on pituitary and pancreatic hormones.
Br.Med.J. 4: 622, 1974.

117. Hall, R., Schally, A.V., Besser, G.H.
Action of growth hormone releasing hormone in healthy men and in acromegaly.
Lancet II: 581, 1973.
118. Siler, T.M., Berg, G.v.d., Yen, S.S.C.
Inhibition of growth hormone release in humans by somatostatin.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37: 632, 1973.
119. Parker, D.C., Rossman, L.G., Siler, T.M.
Inhibition of the sleep related peak in physiologic human growth hormone release by somatostatin.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38: 496, 1974.
120. Williams, G.A., Hargis, G.A., Ensink, J.W.
Role of endogenous somatostatin in the secretion of parathyroid hormone and calcitonin.
Metabolism 28: 950, 1979.
121. Scheck, R., Raptis, S., Rasche, H.
The effect of somatostatin on platelets in vivo and vitro studies.
Diabete Metab. 3: 219, 1977.
122. Carr, D., Gomez-Pan, A., Weightman, D.R.
Growth hormone releasing inhibiting hormone actions on thyrotrophin and prolactin secretion after thyrotrophin releasing hormone.
Br.Med.J. 3: 67, 1975.
123. Leblanc, H., Rigg, L.A., Yen, S.S.C.
The response of pancreatic and pituitary hormones to pulses and constant infusion of somatostatin.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 41: 1105, 1975.
124. Weeke, J., Hansen, A.P., Lündär, K.
Inhibition by somatostatin of basal levels of serum thyrotropin in normal men.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 41: 168, 1975.
125. Pearse, A.G.E., Takor Takor, T.
Neuroendocrine embryology and the APUD concept.
Clin.Endocrinol.(Suppl.) 5: 229, 1976.
126. Krieger, D.T.
Physiological significance of hypophysiotrophic and pituitary hormones on brain.
Eur.J.Clin.Invest.(editorial) 9: 107, 1979.
127. Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M.
Clinical Neuroendocrinology, Eds. Philadelphia, F.A. Davies Co. 158, 1977.
128. Ibid 131.

129. Schally, A.V., Dupont, A., Arimura, A.
Purification of a catecholamine rich fraction with prolactin release
inhibiting factor (PIF) activity from porcine hypothalami.
Acta Endocrinol. (Kbh) 82: 1, 1976.
130. Thorner, M.O.
Prolactin.
Clin.Endocrinol.Metab. 6: 2D1, 1977.
131. Gillies, G., Lowry, P.
Corticotrophin releasing factor may be modulated vasopressin.
Nature 278: 463, 1979.
132. Thody, A.J., Shuster, S., Plummer, N.A.
The lack of effect of MSH release inhibiting factor (MIF) on the
secretion of beta-MSH in normal men.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38: 491, 1974.
133. Ramey, J.N., Burrow, G.N., Palackwich, R.J.
The effect of oral contraceptive steroids on the response of thyroid
stimulating hormone to thyrotropin releasing hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40: 712, 1975.
134. L'Hennite, M., Badawi, H.M., Michaux-Duchene, A.
Unaltered basal prolactin secretion during short term oestriol treatment
in post menopausal women.
Clin.Endocrinol. 11: 173, 1979.
135. Sluiter, W.J.
Hypothalamus, pituitary and thyroid.
Proefschrift, Groningen, 1979.
136. Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M.
Clinical Neuroendocrinology, Eds. Philadelphia, F.A. Davies Co. 187, 1977.
137. Sowers, J.R., Carlson, H.E., Brautbar, N.
Effect of dexamethasone on prolactin and TSH response to TRH and
metoclopramide in men.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44: 237, 1977.
138. Chochinow, R.H., Daughaday, W.H.
Current concepts of somatomedin and other biologically related growth
factors.
Diabetes 25: 994, 1976.
139. Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M.
Clinical Neuroendocrinology, Eds. Philadelphia, F.A. Davies Co. 134, 1977.
140. *Ibid* 213.

141. Jeffcoate, S.L., Hutchinson, J.S.M.
The Endocrine Hypothalamus, Eds. New York, Academic Press, 297, 1978.
142. Dyer, R.G., Dyball, R.E.J.
Evidence for a direct effect of LRF and TRF on single unit activity in the rostral hypothalamus.
Nature 252: 486, 1974.
143. Jeffcoate, S.L., Hutchinson, J.S.M.
The Endocrine Hypothalamus, Eds. New York, Academic Press, 83, 1978.
144. Scanlon, M.F., Weightman, D.R., Shale, D.J.
Dopamine is a physiological regulator of thyrotropin secretion in normal man.
Clin.Endocrinol. 10: 7, 1979.
145. Brown, P.M., Bacchus, R., Sachs, L.
Bromocriptine and TRH interactions with prolactin, thyrotropin and growth hormone.
Clin.Endocrinol. 10: 481, 1979.
146. Scanlon, M.F., Rees Smith, B., Hall, R.
Thyroid stimulating hormone: neuroregulation and clinical applications (Part 2).
Clin.Sci.Mol.Med. 55: 129, 1978.
147. Espinal, E.A., Sheppard, M.C.S., Kronheim, S.
Stimulation by growth hormone of somatostatin release from the rat hypothalamus.
Clin.Endocrinol. 9: 583, 1978.
148. Quigley, M.E., Judd, S.J., Gilliland, G.B.
Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 718, 1979.
149. Morley, J.E., Levin, S.R., Pehlevanian, M.
The effects of thyrotropin releasing hormone on the endocrine pancreas.
Endocrinol. 104: 137, 1979.
150. Müller, E.E., Nistico, G., Scapagnini, U.
Neurotransmitters and Anterior Pituitary Function. Eds. New York, Academic Press, 308, 1978.
151. Thiel, D.H.v., Gavalier, J.S., Smith, W.I.
Hypothalamic pituitary gonadal dysfunction in men using cimetidine.
N.Engl.J.Med. 300: 1012, 1979.

152. Müller, E.E., Nistico, G., Scapagnini, U.
Neurotransmitters and Anterior Pituitary Function. Eds. New York,
Academic Press 278, 1978.
153. Bohmet, H.G., Greiwe, M., Hanker, J.P.
Effects of cimetidine on prolactin LH and sex steroid secretion in male and
female volunteers.
Acta Endocrinol. (Kbh) 88: 428, 1978.
154. Tanminga, C.A., Neophytides, A., Chase, T.N.
Stimulation of prolactin and growth hormone secretion by muscimol a
gamma-aminobutyric acid agonist.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 47: 1349, 1978.
155. Lamberts, S.W.J., McLeod, R.M.
Studies on the mechanism of the GABA mediated inhibition of prolactin
secretion.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 158: 10, 1978.
156. Ojeda, S.R., McCann, S.M.
The possible role of prostaglandins in the control of pituitary hormone
secretion.
Current studies of hypothalamic function 1: 106, 1978.
157. Müller, E.E., Nistico, G., Scapagnini, U.
Neurotransmitters and Anterior Pituitary Function. Eds. New York,
Academic Press 245, 1978.
158. Leebaw, W.F., Lee, L.A., Woolf, P.D.
Dopamine affects basal and augmented pituitary hormone secretion.
J.Clin. Endocrinol.Metab. 47: 480, 1978.
159. Cavagnini, F., Invitti, C., Landro, A.D.
Effects of gamma aminobutyric acid (GABA) derivative (baclofen) on growth
hormone and prolactin secretion in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45: 579, 1977.
160. Müller, E.E., Nistico, G., Scapagnini, U.
Neurotransmitters and Anterior Pituitary Function. Eds. New York,
Academic Press 220, 1978.
161. Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M.
Clinical Neuroendocrinology, Eds. Philadelphia, F.A. Davies Co. 104, 1977.
162. Ibid 136.
163. Ibid 173.
164. Ibid 185.

165. Baxter, J.D., Funder, J.W.
Hormone receptors.
N.Engl.J.Med. 301: 1149, 1979.
166. Tell, G.P., Haour, F., Saez, J.H.
Hormonal regulation of membrane receptors and cell responsiveness:
A review.
Metabolism 27: 1566, 1978.
167. Kebebian, J.W., Calne, D.B.
Multiple receptors for dopamine: Review article.
Nature 277: 93, 1979.
168. Catt, K.J., Dufau, H.L.
Basic concepts of the mechanism of action of peptide hormones.
Biol.Reprod. 14: 1, 1976.
169. Catt, K.J., Harwood, J.P., Aguilera, G.
Hormonal regulation of peptide receptors and target cell responses.
Nature 280: 109, 1979.
170. Conn, P.M., Morrell, D.V., Dufau, M.L.
Gonadotropin releasing hormone action in cultured pituitary cells:
independence of luteinizing hormone release and adenosine 3'5'monophosphate
production.
Endocrinology 104: 448, 1979.
171. Gershengorn, M.C.
Bihormonal regulation of the thyrotropin releasing hormone receptor in
mouse pituitary thyrotropic tumor cells in culture.
J.Clin.Invest. 62: 937, 1978.
172. Polypeptide hormones inside cells (editorial).
Br.Med.J. 1: 773, 1979.
173. Tal, E., Friedman, S.
Correlation 3'5'c-AMP levels and thyrotropin in separated rat pituitary
thyrotropic cells.
Separatum Experientia 34: 1286, 1978.
174. Chan, L., O'Malley, B.W.
Steroid hormone action: Recent advances.
Ann.Intern.Med. 89: 694, 1978.
175. Taraskevich, P.S., Douglas, W.W.
Catecholamines of supposed inhibitory hypophysiotrophic function suppress
action potentials in prolactin cells.
Nature 276: 832, 1978.

176. Justisz, M., Kraicer, J.
Cellular regulation of adenohipophyseal function.
Hypothalamic hormones structure synthesis and biologic activity, Eds.
Weinheim, Verlag Chemie GmbH, 157, 1974.
177. Heindel, J.J., Williams, E., Robinson, G.A.
Inhibition of GH rat pituitary tumor cell adeny cyclase activity
by somatostatin.
J.Cyclic.Nucleotide.Res. 4: 453, 1978.
178. Stachura, M.E.
Interactions of somatostatin inhibition and dibutyryl cyclic AMP or
potassium stimulation of growth hormone release from perfused rat
pituitaries.
Endocrinol. 101: 1044, 1977.
179. Childs, G.V., Cole, D.E., Kubek, M.
Endogenous thyrotropin releasing hormone in the anterior pituitary:
sites of activity as identified by immunocytochemical staining.
J.Histochem.Cytochem. 26: 901, 1978.
180. Cohen, K.L.
Metabolic, endocrine and drug-induced interference with pituitary
function tests: A review.
Metabolism 26: 1165, 1977.
181. Lamberts, S.W.J.
Orale anticonceptiva en prolactine producerende hypofysetumoren.
Ned.Tijdschr.Geneesk. 124: 111, 1980.
182. Koulou, M., Lammintausta, R., Kangas, L.
The effect of methysergide, pimozide and sodium valproate on the
diazepam stimulated growth hormone secretion in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 119, 1979.
183. Fuxe, K., Fredholm, B.B., Ogren, S.O.
Pharmacological and biochemical evidence for the dopamine agonistic
effect of bromocriptine.
Acta Endocrinol. (Kbh)(Suppl.216) 88: 27, 1978.
184. Werner, S.
Regulation of growth hormone secretion during normal conditions and
in patients with acromegaly.
Acta Endocrinol.(Kbh) (Suppl.216) 88: 179, 1978.
185. Flückiger, E.
Effects of bromocriptine on the hypothalamo-pituitary axis.
Acta Endocrinol. (Kbh) (Suppl.216) 88: 111, 1978.

186. Besser, G.M., Wass, J.A.H., Thorner, M.O.
Acromegaly. Results of long term treatment with bromocriptine.
Acta Endocrinol. (Kbh) (Suppl.216) 88: 187, 1978.
187. Bromocriptine - a changing scene (editorial).
Br.Med.J. 2: 667, 1975.
188. Lachelin, G.C.L., Leblanc, H., Yen, S.S.C.
The inhibitory effect of dopamine agonists on LH release in women.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44: 728, 1977.
189. Yap, P.L., Davidson, N.McD., Lidgard, G.P.
Bromocriptine suppression of the thyrotrophin response to thyrotrophin releasing hormone.
Clin.Endocrinol. 9: 179, 1978.
190. Masala, A., Delitala, G., Alagna, S.
Effect of dopaminergic blockade on the secretion of growth and prolactin in man.
Metabolism 27: 921, 1978.
191. Massara, F., Camanni, F., Belforte, L.
Increased thyrotrophin secretion induced by sulpiride in man.
Clin.Endocrinol. 9: 419, 1978.
192. Ferrari, C., Caldara, R., Rampini, P.
Inhibition of prolactin release by serotonin antagonists in hyperprolactinemic subjects.
Metabolism 27: 1499, 1978.
193. Bivens, C.H.
Inhibition of hypoglycaemic induced growth hormone secretion by serotonin antagonists, cyproheptadine and methysergide.
N.Engl.J.Med. 289, 236, 1973.
194. Yen, S.S.C., Ehara, Y., Siler, T.M.
Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women.
J.Clin.Invest. 53: 652, 1974.
195. Jaques, S., Gala, R.R.
The influence of estrogen administration in vivo and in vitro prolactin release.
Acta Endocrinol. 92: 437, 1979.
196. Gomez-Pan, A., Scanlon, M.F., Thorner, M.O.
Effect of somatostatin on abnormal growth hormone and prolactin secretion in patients with carcinoid syndrome.
Clin.Endocrinol. 10: 575, 1979.

197. Lancranjan, I., Ohnhaus, E., Girard, J.
The alpha-adrenoreceptor control of adrenocorticotrophin secretion in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 49: 227, 1979.
198. Beirne, J., Jubiz, W.
Effect of indomethacin on the hypothalamic-pituitary adrenal axis in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 47: 713, 1978.
199. Woolf, P.D., Lantigua, R., Lee, L.A.
Dopamine inhibition of stimulated growth hormone secretion: evidence for dopaminergic modulation of insulin- and L-Dopa-induced growth hormone secretion in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 49: 326, 1979.
200. Irie, M., Tsushima, T.
Increase of serum growth hormone concentrations following thyrotropin releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 35: 97, 1972.
201. Schalch, D.S., Gonzales-Barcena, D., Kastin, A.J.
Abnormalities in the release of TSH in response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patient with disorders of the pituitary, hypothalamus and basal ganglia.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 35: 609, 1972.
202. Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C.
Plasma growth hormone response to thyrotropin releasing hormone in patients with active acromegaly.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36: 1259, 1973.
203. Samaan, N.A., Leavens, M.E., Jesse, R.H.
Serum growth hormone and prolactin response to thyrotropin releasing hormone in patients with acromegaly before and after surgery.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38: 957, 1974.
204. Cantalamessa, L., Reschini, E., Catania, A.
Pituitary hormone responses to hypothalamic releasing hormones in acromegaly.
Acta Endocrinol. (Kbh) 83: 673, 1976.
205. Rubin, A.L., Levin, S.R., Bernstein, R.I.
Stimulation of growth hormone by luteinizing hormone-releasing hormone in active acromegaly.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37: 160, 1973.

206. Faglia, G., Beck Peccoz, P., Travaglini, P.
Elevations in plasma growth hormone concentration after luteinizing hormone releasing hormone in patients with active acromegaly.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37: 338, 1973.
207. Catania, A., Cantalamessa, L., Reschini, E.
Plasma prolactine response to luteinizing hormone releasing hormone in acromegalic patients.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 43: 689, 1976.
208. Luizzi, A., Chiodini, P.G., Botalla, L.
Growth hormone (GH)-releasing activity of TRH and GH-lowering effect of dopaminergic drugs in acromegaly: homogeneity in the two responses.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 39: 871, 1974.
209. Cammanni, F., Massara, F., Belforte, L.
Effect of dopamine on plasma growth hormone and prolactin levels in normal and acromegalic subjects.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44: 465, 1977.
210. Giustina, G., Reschini, E., Peracchi, M.
Failure of somatostatin to suppress thyrotropin releasing factor and luteinizing hormone releasing factor - induced growth hormone release in acromegaly.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38: 906, 1974.
211. Ishibashi, M., Yamaji, T., Kosaka, K.
Induction of growth hormone and prolactin secretion by luteinizing hormone releasing hormone and its blockade by bromocriptine in acromegalic patients.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 47: 418, 1978.
212. Carlson, H.E., Sowers, J.R., Rand, R.W.
Lack of effect of thyroid hormones on the growth hormone response to thyrotropin releasing hormone in acromegaly.
Metabolism 26: 801, 1977.
213. Nakagawa, K., Obara, T.
Failure of growth hormone suppressing agents to effect TRH and LHRH induced growth hormone release in acromegaly.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44: 189, 1977.
214. Krieger, D.T., Luria, M.
Plasma ACTH and cortisol responses to TRF vasopressine or hypoglycemia in Cushing's and Nelson's syndrome.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44: 361, 1977.

215. Krieger, D.T., Condon, E.M.
Cyproheptadine treatment of Nelson's syndrome: restoration of plasma ACTH circadian periodicity and reversal of response to TRF.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 46: 349, 1978.
216. Pieters, G.F.F.M., Smals, A.G.H., Benraad, T.J.
Plasma cortisol response to TRH and LHRH in Cushing's disease.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 874, 1979.
217. Tyrrell, J.D., Lorenzi, M., Gerich, J.E.
Inhibition by somatostatin of ACTH secretion in Nelson's syndrome.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40: 1125, 1975.
218. Snijder, P.J.
Hypersecretion of LH and FSH by a pituitary adenoma.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 42: 544, 1976.
219. Wanski, Z.J., Robinson, A.G., Jannetta, P.J.
Selective total removal of a growth hormone secreting adenoma: evidence that acromegaly is a pituitary disease.
Metabolism 28: 624, 1979.
220. Panerai, A.E., Salerno, F., Manneschi, M.
Growth hormone and prolactin responses to TRH in patients with severe liver disease.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45: 134, 1977.
221. Thiel, D.H.v., Gavalier, J.S., Wight, C.
Thyrotropin-releasing hormone (TRH) induced growth hormone (hGH) responses in cirrhotic men.
Gastroenterology 75: 66, 1978.
222. Zanoboni, A., Zanoboni-Muciaccia, W.
Elevated basal growth hormone levels and growth hormone response to TRH in alcoholic patients with cirrhosis.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45: 576, 1977.
223. Becker, M.D., Cook, G.C., Wright, A.D.
Paradoxal elevation of growth hormone in active chronic hepatitis.
Lancet II: 1035, 1969.
224. Gonzales-Barcena, D., Kastin, A.J., Schalch, D.S.
Responses to TRH in patients with renal failure and after infusion in normal men.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36: 117, 1973.

225. Czernichow, P., Dauzet, M.C., Broyer, M.
Abnormal response of TSH, Prol and GH response to TSH releasing factor
in chronic renal failure.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 43: 630, 1976.
226. Hasegawa, K., Matsushita, Y., Otomo, S.
Abnormal response of thyrotrophin and growth hormone to thyrotrophin
releasing hormone in chronic renal failure.
Acta Endocrinol. (Kbh) 79: 635, 1975.
227. Weissel, M., Stummvoll, H.K., Kolbe, H.
Basal and TRH-stimulated thyroid and pituitary hormones in various
degrees of renal insufficiency.
Acta Endocrinol. (Kbh) 90: 23, 1979.
228. Gomez-Pan, A., Alvarez-Ude, F., Yeo, P.P.B.
Function of the hypothalamo-hypophyseal thyroid axis in chronic renal
failure.
Clin.Endocrinol. 11: 567, 1979.
229. Leusen, R.v., Meinders, A.E.
Successful treatment of galactorrhoea during chronic haemodialysis with
bromocriptine.
Neth.J.Med. 20: 278, 1977.
230. Maeda, K., Kato, Y.
Growth hormone release following thyrotrophin releasing hormone
injection in patients with anorexia nervosa.
Acta Endocrinol. 81: 1, 1976.
231. Maeda, K., Kato, Y.
Growth hormone and prolactin release after injection of thyrotrophin
releasing hormone in patients with depression.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40: 501, 1975.
232. Alvarez, L.C., Dimas, C.O., Castro, A.
Growth hormone and malnutrition.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 34: 400, 1972.
233. Gorden, P., Hendricks, C.M., Roth, J.
Evidence for "big" and "little" components of human plasma and
pituitary growth hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36: 178, 1973.

234. Gorden, P., Lesniak, M.A., Eastman, R.
Evidence for higher proportion of "little" growth hormone with increased radioreceptor activity in acromegalic plasma.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 43: 364, 1976.
235. Baumann, G., Nissley, P.
Somatomedin generation in response to activated and non-activated isohormones of human growth hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 246, 1979.
236. Benveniste, R., Stachura, M.E., Szabo, M.
Big growth hormone (GH): conversion to small GH without peptide bond cleavage.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 41: 422, 1975.
237. Schlienger, J.L., Blickle, F., Sapin, R.
Pituitary dysfunction in insulin dependent diabetes: TRH induced growth hormone response.
Eur.J.Clin.Invest. 9: 31, 1979 (abstract no. 184).
238. Terenius, L.
Endorphins - the first three years (editorial).
Am.Heart J. 98: 681, 1979.
239. Kastin, A.J., Sandman, C.A., Schally, A.V.
Clinical effects hypothalamic-pituitary peptides on the central nervous system.
Clin.Neuropharmacology 3: 133, 1978.
240. March, C.M., Goebelsmann, U., Nakamura, R.M.
Roles of estradiol and progesterone in eliciting the midcycle luteinizing hormone and follicle stimulating hormone surges.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 49: 507, 1979.
241. Waldhäusl, W., Bratusch-Marrain, P., Dudczak, R.
The diabetogenic action of somatostatin in healthy subjects and in maturity onset diabetics.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44: 876, 1977.
242. Zervas, N.T., Martin, J.B.
Current concepts in cancer: management of hormone secreting pituitary adenomas.
N.Engl.J.Med. 302: 210, 1980.

243. Lamberts, S.W.J., Klijn, J.G.M., Kwa, G.H.
The dynamics of growth hormone and prolactin secretion in acromegalic patients with mixed pituitary tumours.
Acta Endocrinol. (Kbh) 90: 198, 1979.
244. Scanarini, M., Mingrino, S.
Pituitary adenomas secreting more than two hormones.
Acta Neuropathol. 48: 67, 1979.
245. Heitz, P.U.
Multihormonal pituitary adenomas.
Horm. Res. 10: 1, 1979.
246. Griffiths, E.C., Hooper, K.C., Jeffcoate, S.L.
The presence of peptidases in the rat hypothalamus inactivating luteinizing hormone releasing hormone (LHRH).
Acta Endocrinol. 77: 435, 1974.
247. Griffiths, E.C., Hooper, K.C.
Competitive inhibition between oxytocin and luteinizing hormone releasing factor (LRF) for the same enzyme system in the rat hypothalamus.
Acta Endocrinol. (Kbh) 75: 435, 1974.
248. Garnier, P.E., Job, J.C.
L'Hormone hypothalamique de liberation de l'hormone lutéotrope (LHRH).
Nouv. Presse Med. 1: 1639, 1972.
249. Kuhl, H., Sachs, A., Rosnatiowski, C.
The role of pituitary L-cystine arylamidase in the feed-back control of luteinizing hormone.
Acta Endocrinol. (Kbh) (Suppl. 199) 80: 195, 1975.
250. Patrilli-Laborde, N., Wolfson, A.R., Heber, D.
Pituitary gland: site of short-loop feedback for luteinizing hormone in rabbit.
J. Clin. Invest. 64: 1066, 1979.
251. Lange, W.E.d., Sluiter, W.J., Zanten, A.K.v.
The effect of injection and infusion of LHRH of serum LH and FSH in normal males and boys with delayed puberty.
Neth. J. Med. 17: 196, 1974.
252. Gips, C.H.
Diagnostische ammoniakproeven.
Proefschrift, Groningen, 1968.

253. Lange, W.E.d., Sluiter, W.J., Pratt, J.J.
Plasma 11-desoxycortisol, androstenedion, testosterone and ACTH in comparison with the urinary excretion of tetra-11-desoxycortisol as indices of the pituitary-adrenal response to oral metyrapone.
Acta Endocrinol. in druk.
254. Faglia, G., Parecchi, A., Ferrari, C.
Evaluation of the results of transsphenoidal surgery in acromegaly by assessment of the growth hormone response to thyrotrophin-releasing hormone.
Clin.Endocrinol. 8: 373, 1978.
255. Eastman, R.C., Gordon, P, Roth, J.
Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 931, 1979.
256. Williams, R.A., Jacobs, H.S., Kurtz, A.B.
The treatment of acromegaly with special reference to transsphenoidal hypophysectomy.
Q.J.Med. 44: 79, 1975.
257. Lamberts, S.W.J., Klijn, J.G.M., Lange, S.A.d.
The treatment of acromegaly.
Neth.J.Med. 22: 161, 1979.
258. Wass, J.A.H., Thorner, M.O., Morris, D.V.
Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine.
Br.Med.J. 1: 875, 1977.
259. Fanghanel, S.G., Larraza, O., Arauco, R.
Serum growth hormone and ultrastructural studies of adenohypophyseal tissue in bromocriptine treated acromegalic patients.
Clin.Endocrinol. 9: 289, 1978.
260. Maneschi, F., Navalesi, R., Pili, A.
 I^{125} h-GH metabolism in acromegaly: effects of chronic treatment with 2-Br-alpha-ergocriptine.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 47: 110, 1978.
261. Lamberts, S.W.J., Klijn, J.G.M., Kwa, G.H.
The dynamics of growth hormone and prolactin secretion in acromegalic patients with mixed tumors.
Acta Endocrinol. (Kbh) 90: 198, 1979.
262. Honbo, K.S., Herle, A.J.v., Kellelt, K.A.
Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism.
Am.J.Med. 64: 782, 1978.

263. Samaan, N.A., Osborne, B.M., McKay, B.
Endocrine and morphologic studies of pituitary adenomas secondary
to primary hypothyroidism.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45: 903, 1977.
264. Tarquini, B., Gheri, R., Anichini, P.
Circadian study of immunoreactive prolactin in patients with cirrhosis
of the liver.
Gastroenterology 73: 116, 1977.
265. Thiel, D.H.v., McClain, C.J., Elson, M.K.
Evidence of autonomous secretion of prolactin in some alcoholic men
with cirrhosis and gynecomastia.
Metabolism 27: 1778, 1978.
266. Jung, Y., Russfield, A.B.
Prolactin cells in the hypophysis of cirrhotic patients.
Arch.Path. 94: 265, 1972.
267. Franks, S., Jacobs, H.S., Martin, N.
Hyperprolactinaemia and impotence.
Clin.Endocrinol. 8: 277, 1978.
268. Carter, J.N., Tyson, J.E., Tolis, G.
Prolactin secreting tumors.
N.Engl.J.Med. 299: 847, 1978.
269. Fahlbusch, R., Rjosk, H.K., Werder, K.v.
Operative treatment of prolactin-producing adenomas.
In: *Treatment of pituitary adenomas*, Eds. Stuttgart, George Thieme
Publishers, 225, 1978.
270. Bergh, T., Nillius, S.J., Wide, L.
Bromocriptine treatment of 42 hyperprolactinaemic women with
secondary amenorrhoea.
Acta Endocrinol. (Kbh) 88: 435, 1978.
271. Cowden, E., Ratcliffe, J.G., Thompson, J.A.
Tests of prolactin secretion in diagnosis of prolactinomas.
Lancet I: 1155, 1979.
272. McComb, D.J., Kovacs, K.
Ultrastructural morphometry of sparsely granulated prolactin cell
adenomas of the human pituitary.
Acta Endocrinol. 89: 521, 1978.

273. Werder, K.v., Fahlbusch, R., Landgraf, R.
Medical treatment of hyperprolactinemia associated with pituitary tumor. In: Treatment of pituitary adenomas, Eds. Stuttgart, Georg Thieme Publishers, 377, 1978.
274. McGregor, A.M., Scanlon, M.F., Hall, K.
Reduction in size of a pituitary tumor by bromocriptine therapy.
N.Engl.J.Med. 300: 291, 1979.
275. Reichlin, S.
The prolactinoma problem (editorial).
N.Engl.J.Med. 300: 313, 1979.
276. Giovannelli, M., Gaini, S.M., Tomai, G.
Transsphenoidale microsurgery of hypersecreting pituitary tumors.
In: Treatment of pituitary adenomas, Eds. Stuttgart, Georg Thieme Publishers, 272, 1978.
277. Werder, K.v., Gottsmann, M., Brendel, C.
Treatment of prolactinomas: efficiency of radiotherapy.
Acta Endocrinol. (Suppl. 215) 87: 1, 1978.
278. Kelly, W.F., Mashiter, K., Doyle, F.H.
Treatment of prolactin secreting pituitary tumours in young women by needle implantations of radioactive Yttrium.
Q.J.Med., new series XLVII, 188: 473, 1978.
279. Gold, E.M.
The Cushing syndromes: changing views of diagnosis and treatment.
Ann.Intern.Med. 90: 829, 1979.
280. Crapo, L.
Progress in endocrinology and metabolism Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests.
Metabolism 28: 955, 1979.
281. Lüdecke, D., Kautzky, R., Saeger, W.
Selective removal of hypersecreting pituitary adenomas.
Acta Neurochir. 35: 27, 1976.
282. Cook, D.M., Kendall, J.W., Allen, J.P.
Nyctohemeral variation and suppressibility of plasma ACTH in various stages of Cushing's disease.
Clin.Endocrinol. 5: 303, 1976.

283. Krieger, D.T., Condon, E.M.
Cyproheptadine treatment of Nelson's syndrome: restoration of plasma ACTH circadian periodicity and reversal of response to TRF.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 46: 349, 1978.
284. Krieger, D.T., Amorosa, L., Linick, F.
Cyproheptadine induced remission of Cushing's disease.
N.Engl.J.Med. 293: 893, 1975.
285. Crougths, R.J.M., Rijnberg, A., Meyer, J.C.
Pituitary-dependant Cushing's syndrome.
Neth.J.Med. 22: 80, 1979.
286. Lamberts, S.W.J., Timmermans, H.A.T., Jong, F.H.d.
The role of dopaminergic depletion in the pathogenesis of Cushing's disease and the possible consequences for medical therapy.
Clin.Endocrinol. 7: 185, 1977.
287. Tyrrell, J.B., Brooks, R.M., Fitzgerald, P.A.
Cushing's disease: selective transsphenoidal resection of pituitary microadenomas.
N.Engl.J.Med. 298: 753, 1978.
288. Wajchenberg, B.L., Silveira, A.A., Goldman, J.
Evaluation of resection of pituitary microadenoma for treatment of Cushing's disease in patients with radiologically normal sella turcica.
Clin.Endocrinol. 11: 323, 1979.
289. Müller, O.A., Baur, X., Fahlbusch, R.
Diagnosis and treatment of ACTH-producing pituitary tumors.
In: Treatment of pituitary adenomas, Eds. Stuttgart, Georg Thieme Publishers, 343, 1978.
290. Orth, D.N., Liddle, G.W.
Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome.
N.Engl.J.Med. 285: 243, 1971.
291. Lamberts, S.W.J., Jong, F.H.d., Birkenhäger, J.C.
Treatment of Cushing's disease by unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation.
In: Treatment of pituitary adenomas, Eds. Stuttgart, Georg Thieme Publishers, 339, 1978.
292. Cassar, J., Doyle, F.H., Mashiter, K.
Treatment of Cushing's disease in juveniles with interstitial pituitary irradiation.
Clin.Endocrinol. 11: 313, 1979.

293. Krieger, D.T.
Glandular endorgan deficiency associated with secretion of biologically inactive pituitary peptides.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38: 964, 1974.
294. Kersen, F. v.
TRH, TSH en schildklierfunctie.
Proefschrift, Groningen, 1973.
295. Afrasiabi, A., Valenta, L., Gwinup, G.
A TSH secreting pituitary tumour causing hyperthyroidism: presentation of a case and review of the literature.
Acta Endocrinol. 92, 448, 1979.
296. Waldhäusl, W., Bratusch-Marrain, P., Nowotny, P.
Secondary hyperthyroidism due to thyrotropin hypersecretion: study of pituitary tumor morphology and thyrotropin chemistry and release.
J.Clin.Endocrinol. Metab. 49: 879, 1979.
297. Smallridge, R.C., Wartofsky, L., Dimond, R.C.
Inappropriate secretion of thyrotropin: discordance between the suppressive effects of corticosteroids and thyroid hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 700, 1979.
298. Jawadi, M.H., Ballonoff, L.B., Stears, J.C.
Primary hypothyroidism and pituitary enlargement.
Arch.Intern.Med. 138: 1555, 1978.
299. Samaan, N.A., Leavens, M.E., Jesse.
Serum prolactin in patients with "functionless" chromophobe adenomas before and after therapy.
Acta Endocrinol. 84: 449, 1977.
300. Hall, R., Schally, A.V., Evered, D.
Action of growth-hormone release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly.
Lancet II: 7829, 1973.
301. Reschini, E., Giustina, G., Cantalamessa, L.
Hyperthyroidism with elevated plasma TSH levels and pituitary tumor: study with somatostatin.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 43: 924, 1976.
302. Bower, B.F.
Pituitary enlargement secondary to untreated hypogonadism.
Ann.Intern.Med. 69: 107, 1968.
303. Woolf, P.D., Schenk, E.A.
An FSH producing tumor in a patient with hypogonadism.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38: 561, 1974.

304. Samaan, N.A., Stepanas, A.V., Danziger, J.
Reactive pituitary abnormalities in patients with Klinefelter's and Turner's syndromes.
Arch.Intern.Med. 139: 198, 1979.
305. Demura, R., Kubo, O., Demura, H.
FSH and LH secreting pituitary adenoma.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45: 653, 1977.
306. Cunningham, G.R., Huckins, C.
An FSH and prolactin secreting pituitary tumor: pituitary dynamics and testicular histology.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44: 248, 1977.
307. Lindholm, J., Fabricius-Bjerre, N., Bahnsen, M.
Pituitary-testicular function in patients with chronic alcoholism.
Eur.J.Clin.Invest. 8: 269, 1978.
308. Thiel, D.H.v., Lester, R., Sherins, R.J.
Hypogonadism in alcoholic liver disease: evidence for a double defect.
Gastroenterology 67: 1188, 1974.
309. Baker, H.W.G., Burger, H.G., Kretser, D.M.
A study of endocrine manifestations of hepatic cirrhosis.
Q.J.Med. 177: 145, 1976.
310. Lindholm, J., Fabricius-Bjerre, N., Bahnsen, M.
Sex steroids and sex-hormone binding globulin in males with chronic alcoholism.
Eur.J.Clin.Invest. 8: 273, 1978.
311. Thorner, M.O.
Prolactin.
Clin.Endocrinol.Metab. 6: 201, 1977.
312. Lamberts, S.W.J., Docter, R., Jong, F.H.d.
Value of luteinizing hormone releasing hormone testing in bromocriptine treatments of amenorrhoea and hyperprolactinemia in patients with pituitary tumors.
Fertil.Steril. 29: 287, 1978.
313. Quigley, M.E., Judd, S.J., Gilliland, G.B.
Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 718, 1979.

324. Snyder, G., Hymer, W.C., Snyder, J.
Functional heterogeneity in somatotrophs isolated from the anterior pituitary.
Endocrinol. 101: 788, 1977.
325. Matsukura, S., Kakita, T., Hirata, Y.
Adenylate cyclase of GH and ACTH producing tumors of human: activation by non-specific hormones and other bioactive substances.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44: 392, 1977.
326. Peillon, F., Cesselin, F., Garnier, P.E.
Prolactin secretion and synthesis in short- and long term organ culture of pituitary tumours from acromegalic patients.
Acta Endocrinol. (Kbh) 87: 701, 1978.
327. Gross, H.A., Lake, C.R., Ebert, M.H.
Catecholamine metabolism in primary anorexia nervosa.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 49: 805, 1979.
328. Garver, D.L., Davis, J.M.
Biogenic amine hypothesis of affective disorders.
Life Sci. 24: 383, 1979.
329. Fischer, J.E.
False neurotransmitters and hepatic failure.
Lancet II: 979, 1975.
330. James, J.H., Zipora, V., Jeppsson, B.
Hyperammonaemia, plasma aminoacid imbalance and blood-brain amino acid transport a unified theory of portal systemic encephalopathy.
Lancet II: 772, 1979.
331. Morgan, M.Y., Milsom, J.P., Sherlock, S.
Plasma ratio of valine, leucine and isoleucine to phenylalanine and tyrosine in liver disease.
Gut 19: 1068, 1978.
332. Fernström, J.D.
The effect of nutritional factors on brain amino acid levels and monoamine synthesis.
Fed.Proc. 35: 1151, 1976.
333. Knopf, R.F., Conn, J.W., Fajans, S.S.
Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 25: 1140, 1965.

314. Anderson, M.S., Bowers, C.Y., Kastin, A.J.
Synthetic thyrotropin-releasing hormone.
N.Engl.J.Med. 285: 1279, 1971.
315. Hardy, J.
Transsphenoidal microsurgical removal of pituitary microadenoma.
Prog.Neurol.Surg. 6: 200, 1975.
316. Wrightson, P.
Conservative removal of small pituitary tumours: is it justified by the pathological findings?
J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 41: 283, 1978.
317. Kautzky, R., Lüdecke, D., Nowakowski, H.
Transsphenoidal operation of acromegaly.
In: Treatment of pituitary adenomas. Eds. Stuttgart, Georg Thieme Publishers, 219, 1978.
318. Guiot, G.
Considerations on the surgical treatment of pituitary adenomas.
In: Treatment of pituitary adenomas. Eds. Stuttgart, Georg Thieme Publishers, 202, 1978.
319. Lamberts, S.W.J., Klijn, J.G.M., Lange, S.A.d.
The treatment of acromegaly (review).
Neth.J.Med. 22: 161, 1979.
320. Ishibashi, M., Yamaji, T.
Effect of thyrotropin releasing hormone and bromocriptine on growth hormone and prolactin secretion in perfused pituitary adenoma tissues of acromegaly.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 47: 1251, 1978.
321. Adams, E.F., Brajkovich, I.A., Mashiter, K.
Hormone secretion by dispersed cell cultures of human pituitary adenomas: effects of thyrotropin-releasing hormone, theophylline, somatostatin and 2-bromo-alpha-ergocriptine.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 49: 120, 1979.
322. Peillon, F., Cesselin, F., Bression, D.
In vitro effect of dopamine and L-Dopa on prolactin and growth hormone release from human pituitary adenomas.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 49: 737, 1978.
323. Giannattasio, G., Zanini, A., Panerai, A.E.
Studies on rat pituitary homografts. II Effects of thyrotropin-releasing hormone on in vitro biosynthesis and release of growth hormone and prolactin.
Endocrinol. 104: 237, 1979.

334. Bratusch-Marrain, P., Waldhäusl, W.
The influence of amino acids and somatostatin on prolactin and growth hormone release in man.
Acta Endocrinol. 90: 403, 1979.
335. Pimstone, B.L., Roith, D., Epstein, S.
Disappearance rates of plasma growth hormone after intravenous somatostatin in renal and liver disease.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 41: 392, 1975.
336. Cameron, D.P., Burger, H.G., Catt, K.J.
Metabolic clearance of human growth hormone in patients with hepatic and renal failure and in the isolated pig liver.
Metabolism 21: 895, 1972.
337. Taylor, A.L., Lipman, R.L., Salam, A.
Hepatic clearance of human growth hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 34: 395, 1971.
338. Marchesini, G., Forlani, G., Zoli, M.
Insulin and glucagon levels in liver cirrhosis. Relationship with plasma amino acid imbalance of chronic hepatic encephalopathy.
Dig.Dis.Sci. 24: 594, 1979.
339. Sherwin, R., Joshi, P., Hendler, R.
Hyperglucagonemia in Laennec's cirrhosis.
N.Engl.J.Med. 290: 239, 1974.
340. Sherwin, R.S., Fisher, M., Bessoff, J.
Hyperglucagonemia in cirrhosis: altered secretion and sensitivity to glucagon.
Gastroenterology 74: 1224, 1978.
341. Johnston, D.G., Alberti, K.G.M.M., Faber, O.K.
Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation of hypersecretion.
Lancet I: 10, 1977.
342. Mintz, D.H., Finster, J.L., Taylor, A.L.
Hormonal genesis of glucose intolerance following hypoglycaemia.
Am.J.Med. 45: 187, 1968.
343. Carlson, H.E., Jacobs, L.S., Daughaday, W.H.
Growth hormone, thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone following diethylstilbestrol pretreatment.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37: 488, 1973.

344. Loon, G.R.v.
Abnormal plasma catecholamine responses in acromegalics.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 48: 784, 1979.
345. Clement-Jones, V., Lowry, P.J., Rees, L.H.
Met-enkephalin circulates in human plasma.
Nature 283: 285, 1980.

Tabel 1.

Niet endocriene groepen													
patient	sexe	leeftijd	cyclus ^{xx}	TRH ⁺	LHRH ⁺	med. ⁺⁺⁺	patient	sexe	leeftijd	cyclus ^{xx}	TRH ⁺	LHRH ⁺	med. ⁺⁺⁺
Groep 1 (controle)							Groep 2 (Parkinson)						
1. t.B.	m	23	-	+	+	-	1. d.V.	m	70	-	+	+	-
2. H.	m	24	-	+	+	-	2. vdL-H.	v	66	p.m.	+	+	-
3. K.	m	24	-	+	+	-	3. M.M.	v	74	p.m.	+	+	-
4. N.	m	25	-	+	+	-	4. M.P.	v	57	p.m.	+	+	-
5. Sl.	m	35	-	+	+	-	Groep 3 (cirrhose)						
6. Sto.	m	20	-	+	+	-	1. D.	m	39	-	+	+	-
7. Str.	m	26	-	+	+	-	2. dH.	m	59	-	+ /som	-	triamteren
8. W.	m	34	-	+	+	-	3. T.	m	63	-	+	-	hydrochloor thiazide
9. B.-S.	v	49	p.m.	+	+	-	4. dV.	m	41	-	+	+	hydrochloor thiazide
10. E.-vdB.	v	64	p.m.	+ /Br	+ /Br	-	5. W.	m	54	-	+	+	-
11. dH-H.	v	71	p.m.	+ /H	+ /H	-	6. N.E.	v	51	p.m.	+	+	-
12. J.-S.	v	35	3e dg.	+ /H	+ /H	-	7. R.M.	v	59	p.m.	+	+	laktulose
13. O.-B.	v	34	? dg.	+	+	-	8. S.	v	20	p.a.	+	+	spironolacton
14. S.-E.	v	68	p.m.	+	+	{ indometacine furosemeide digoxine propranolol	9. S.-vdE.	v	39	16e dg.	+	+	spironolacton
15. S.-V.	v	47	+	+			10. V.-Th.	v	53	p.m.	+ /som	-	-

De cirrhose bij de patiënten in groep 3 beruiste bij de no's 1, 2, 4, 5, en 9 op alcoholmisbruik; bij no 7 op primaire biliäre cirrhose; bij de overigen op onbekende oorzaak. Behalve no 3 hadden allen shunting.

Endocriene groepen

patient	sexe	leeftijd	therapie voor/na ^x	cyclus ^{xx}	TRH ⁺	LHRH ⁺	medicatie ⁺⁺⁺
Groep 4A (GH producerend)							
1. A.	m	40	- /Br	-	+ /Br	+ /Br	-
2. de Bo.	m	65	- /Br	-	+ /Br	+ /Br	-
3. Bo.	m	62	- /Br	-	+ /Br	+ /Br	-
4. Br.	m	46	- /TSO	-	+ /Br/som PO	+ /Br/som PO	-
5. D.	m	36	- /B+Br	-	+ /Br	+ /Br	phenobarbitol phenytoïne

patient	sexe	leeftijd	therapie voor/na ^x	cyclus ^{xx}	TRH ⁺	LHRH ⁺	medicatie ⁺⁺⁺
6. G.-H.	v	36	-/TF0+B	a.m.	+ PO	+ PO	- phenobarbital phenytoïne
7. L.-M.	v	54	-/TF0	p.m.	+/Br PO	+/Br PO	clonidine propranolol hydrochloorthiazide phenobarbital + } phenytoïne }
8. P.	v	67	-/TS0+B	p.m.	+/Br PO	+/Br PO	- phenobarbital phenytoïne
9. T.-V.	v	42	-/-	9e dg.	+/H/Br	+/H/Br	-
Groep 4B							
10. L.	m	34	B/-	-	+/H	+/H	-
11. M.	m	57	B/-	-	+/H/Br	+/H/Br	-
12. P.	m	44	TF0/-	-	+/Br	+/Br	b.s., s.s., g.s.
13. S.	m	38	B/TS0	-	+/Br PO	+/Br PO	-
14. vdW.	m	54	B/-	-	+/Br/l	+/Br/l	g.s.
15. A.	v	47	B/TS0	a.m.	+/l/Br/CH PO	+/Br/CH PO	- phenytoïne phenobarbital
16. B.-O.	v	51	TF0/B	p.m.	+/H	+/H	-
17. dH.-K.	v	37	B/-	o.b.	+/Br	+/Br	g.a.c.
18. K.-tW.	v	50	TF0/B+Br	a.m.	+/Br	+/Br	b.s., s.s.
19. N.-L.	v	63	TF0(2x)+B/TF0	p.m.	+/Br	+/Br	b.s., s.s.
20. O.-H.	v	46	B/-	p.m.	+/H/Br	+/H/Br	-
Groep 5A (prolactinomen)							
1. B.	m	34	-/TF0+B	-	+ PO/H	+ PO/H	- phenobarbital phenytoïne
2. D.	m	22	-/-	-	+/H	+/H	-
3. H.	m	59	-/B	-	+/H nB/Br	+/H nB/Br	-
4. dJ.	m	25	-/TF0+B	-	+/Br PO/H	+/Br PO/H	- phenobarbital phenytoïne
5. E. Ke.	m	64	-/-	-	+	+	-
6. Kl.	m	19	-/TF0	-	+/H PO/Br	+/H PO/Br	- phenobarbital phenytoïne

patient	sexe	leeftijd	therapie voor/na ^x	cyclus ^{xx}	TRH ⁺	LHRH ⁺	medikatie ⁺⁺⁺
7. dR.	m	17	-/TF0+Br	-	+/Br P0	+/Br P0	- phenobarbital phenytoïne
8. KdV.	m	43	-/TF0+Br	-	+ P0/H	+ P0/H	- phenobarbital phenytoïne
9. E-dV.	v	35	-/-	a.m.	+/Br	+/Br	-
10. F-H.	v	55	-/TF0+B	a.m.	+	+	-
11. vG-R.	v	36	-/B	a.m.	+/Br	+/Br	-
12. G.-P.	v	61	-/TF0	p.m.	+	+	-
13. H.-B.	v	51	-/B	a.m.	+/H nB	+/H nB	- -
14. T. Ke.	v	26	-/TS0	a.m.	+ P0/Br	+ P0/Br	- phenobarbital phenytoïne
15. K.-dJ.	v	41	-/-	a.m.	+/H	+/H	-
16. K.-M.	v	44	-/TF0	a.m.	+/H P0/Br	+/H P0/Br	- phenobarbital phenytoïne s.s.
17. M.	v	27	-/TS0+Br	a.m.	+/Br P0	+/Br P0	- phenobarbital phenytoïne
18. N.	v	36	-/TS0	a.m.	+/Br P0	+/Br P0	- phenobarbital phenytoïne propranolol
19. T.-M.	v	60	-/-	p.m.	+/H	+/H	-
20. V.	v	16	-/Br	p.a.m.	+	+	-
21. W.-A.	v	35	-/TF0	a.m.	+ P0	+ P0	- b.s.; s.s. b.s.; s.s.
Groep 5B							
22. B.	m	30	TF0/B	-	+/H	+/H	-
23. He.	m	21	TF0/-	-	+/H	+/H	v.s.
24. Hi.	m	32	TF0 (2x)+B/-	-	+/Br	+/Br	-
25. S.	m	30	TS0/TF0	-	+	+	b.s.; s.s.
26. E. dV.	m	45	TF0/B	-	+	+	b.s.; s.s.; g.s.

Groep 6 ⁺⁺ (ACTH producerend)							
patient	sexe	leeftijd	therapie voor/na ^x	cyclus ^{xx}	TRH ⁺	LHRH ⁺	medicatie ⁺⁺⁺
1. G.	m	42	-/B	-	+/H/Br	+/H/Br	-
2. L.	m	38	-/TFD+B	-	+/CH/Br PO	+/CH/Br PO	- phenobarbital phenytoïne
3. S.	m	62	-/-	-	+	+	-
4. B.-P.	v	53	-/B	a.m.	+/Br	+/Br	b.s.; v.s.
5. D.-Z.	v	28	TFD/B	a.m.	+	+	b.s.; s.s.; g.s.
6. D.-vdV.	v	45	-/-	? dg.	+	+	propranolol hydrochloorthiazide
7. M.-H.	v	60	-/B	p.m.	+	+	b.s.; s.s.
Groep 7 (niet-functionerend)							
1. C.B.	m	51	-/TFD	-	+/CH	+/CH	-/s.s.
2. G.B.	m	48	-/-	-	+/Br	+/Br	propranolol
3. G.	m	47	-/-	-	+/H	+/H	-
4. L.	m	68	-/-	-	+/H/Br	+/H/Br	-
5. T.	m	69	-/B	-	+/H	+/H	-
6. K.-S.	v	64	-/TFD	p.m.	+	+	-
					PO	PO	phenobarbital phenytoïne
7. K.-M.	v	39	-/-	a.m.	+/H	+/H	s.s.
8. K.-K.	v	72	-/TFD	p.m.	+/H PO	+/H PO	- phenobarbital phenytoïne
9. M.-V.	v	52	-/TFD	p.m.	+	+	b.s.
10. M.	v	44	-/TFD	? dg.	+/H PO	+/H PO	propranolol phenobarbital phenytoïne
11. M.-R.	v	36	-/TFD	? dg.	+/Br PO/H	+/Br PO/H	- phenobarbital phenytoïne
12. N.-V.	v	75	-/-	p.m.	+/H	+/H	digoxine furosemide pentazocine

Groep 8 (craniopharyngiomen)							
patient	sexe	leeftijd	therapie voor/na ^x	cyclus ^{xx}	TRH ⁺	LHRH ⁺	medicatie
1. vD.	m	16	-/-	-	+	+	phenobarbital phenytoine
2. E.	m	36	-/TFO+B	-	+	+	b.s.; s.s.
3. J.K.	m	57	TF0/-	-	+	+	phenobarbital phenytoine
4. K.K.	m	60	-/TF0	-	+	+	-

× Therapie t.a.v. hypofysepathologie voor- resp. nadat de testen werden gedaan. TFO: transfrontale operatie. TSO: transsphenoidale operatie. B: na bestraling. Br: broomergocriptine.

×× cyclus: a.m.: secundair amenorrhoe. p.a.m.: primaire amenorrhoe. o.b.: onttrekkingsbloeding. dg.: dag van cyclus waarop de eerste test verricht werd. p.m.: postmenopauze.

+ H: tijdens hoge dosering. Br: tijdens broomergocriptine. CH: tijdens cyproheptadine. I: tijdens indometacine. SOM: tijdens somatostatine. PO: postoperatief. NB: na bestraling.

++ Uit groep 6 hebben de no's 4 en 5 het syndroom van Nelson, de no's 2, 3, 6 en 7 een hypofysaire Cushing en no 1 een Addison t.g.v. onwerkzaam ACTH overproductie.

+++ b.s.: bijniersubstitutie; s.s.: schildkliersubstitutie; g.s.: gonadale substitutie; v.s.: vasopressinesubstitutie; o.a.c.: oraal contraceptivum.

Tabel 2.

Niet-endocriene groepen

patient	testosteron nmol/l	T4N nmol/l	patient	testosteron nmol/l	T4N nmol/l	patient	testosteron nmol/l	T4N nmol/l
Groep 1 (controle)			Groep 3 (levercirrhose)					
1. tB.	20	81	11. dH-H	1.6	102	1. O.	32.2	76
2. H.	13.3	-	12. J.-S.	-	147	2. dH.	-	110
3. K.	18.1	-	13. O.-B.	-	92	3. T.	-	136
4. N.	21.9	-	14. S.-E.	-	124	4. dV	12.2	130
5. Sl.	18.3	-	15. S.-V.	1.9	125	5. W.	7.0	143
6. Sto.	24.9	-	Groep 2 (Parkinson)			6. N.-E.	-	113
7. Str.	14.3	-				7. R.-M.	-	75
8. W.	16.8	-	1. dV.	-	105	8. S.	-	-
9. B.-S.	-	103	2. vdL.-H.	-	101	9. S.-vdE.	-	96
10. E.-vdB.	-	104	3. M.-M.	-	105	10. V.-Th.	-	108
			4. M.-P.	-	96			

Endocriene groepen

pa- tient	radiologie	testos- teron nmol/l	T4N nmol/l	meto- piron	PA tumor	pa- tient	radiologie	testos- teron nmol/l	T4N nmol/l	meto- piron	PA tumor
Groep 4A (GH-producerend)						Groep 4B					
1. A.	vergroot, destructie, ssu.	10.3	105	norm.	-	10. L.	norm.	14.6	93	-	-
2. dBo.	asymmetrisch, geen ssu.	12.9	115	norm.	-	11. M.	norm.	7.8	89	norm.	-
3. Bo.	normaal.	16.2	111	norm.	-	12. P.	vergroot, ssu.	0.3(s)	91(s)	gestoord	-
4. Br.	sterk ver- groot ssu	6.7	105	norm.	CA+eo's	13. S.	vergroot. bodemes- tructie.	0.2	103	norm.	CA
5. O.	sterk ver- groot ssu.	11.6	88	norm.	-	14. vdW.	norm.	12.3(s)	78	norm.	-
6. G.-H.	vergroot, destructie, ssu.	3.5	71	norm.	CA+eo's	15. A.	norm.	-	98	norm.	CA+eo's
7. L.-M.	vergroot, destructie, geen ssu.	1.9	111	norm.	bindweef- sel	16. B.-O.	vergroot.	4.5	123	-	E.A.
8. P.	asymmetrisch, geen ssu.	-	102	norm.	CA	17. dH.-K.	sterk ver- groot.	-	101	norm.	-
9. T.V.	vergroot, destructie, geen ssu.	10.3	105	-	-	18. K-tW.	vergroot, destructie, geen ssu.	-	126(s)	gestoord	CA
						19. N.-L.	vergroot, destructie, ssu.	-	80(s)	gestoord	E.A.(ie) CA (2e)
						20. O.-H.	asymmetrisch.	3.6	119	norm.	-
Groep 5A (prolactinomen)											
1. B.	sterk ver- groot,ssu.	13	92	norm.	CA	15. K.-dJ	vergroot, destructie, geen ssu.	2.7	88	norm.	-
2. D.	asymmetrisch, geen ssu.	13.3	89	norm.	-	16. K.-M.	destructie, ssu.	0.5	62	gestoord	CA
3. H.	vergroot, geringe ssu.	3.5	98	norm.	-	17. M.	sterk ver- groot, des- tructie,geen ssu.	3.9	96	norm.	CA
4. dJ.	vergroot,ssu.	9.3	88	norm.	CA	18. N.	destructie, geen ssu.	-	112	norm.	CA+eo's
5. E.Ke.	vergroot, destructie, ssu.	4.1	80	-	-						

6. Kl.	vergroot, geen ssu.	10.3	74	-	CA	19.T.-H.	asymmetrisch,	4.8	123	norm.	-
7. dR.	vergroot, geen ssu.	6.2	81	norm.	CA+eo's	20.V.	norm.	3.1	124	norm.	-
8. KdV.	vergroot, ssu.	1.7	84	norm.	CA	21.W.-A.	vergroot, ssu.	-	68(s)	gestoord (s)	CA
9. E.-dV.	vergroot, destructie, geen ssu.	6.5	92	norm.	-	Groep 5B					
10. F.-H.	vergroot, destructie, ssu.	-	72	norm.	CA	22.B.	vergroot, destructie, ssu.	1.8	70	norm.	CA
11. vG.-R	asymmetrisch, destructie, geen ssu.	-	93	norm.	-	23.He.	vergroot, ssu.	0.8	50	norm.	CA
12. G.-P.	vergroot, destructie, ssu.	-	75	-	CA	24.Hi.	vergroot, ssu.	15	93	norm.	CA
13. H.-B.	vergroot, destructie, geen ssu.	2.5	73	-	-	25.S.	vergroot, ssu.	20	73(s)	gestoord	CA
14. T.Ke.	asymmetrisch, destructie.	-	90	-	CA	26.EdV.	vergroot, ssu.	15(s)	79	gestoord	CA
Groep 6 (ACTH producerend)											
1. G.	vergroot, geen ssu.	1.7	113	gestoord	-	5.D.-Z.	vergroot, geen ssu.	-	114(s)	-	bijnierhyperplasie, CA
2. vL.	zeer groot, extrasellair, geen ssu.	8.7	82	-	CA	6.0-vdW.	norm.	4.3	81	-	bijnierhyperplasie
3. S.	normaal.	14.3	135	-	bijnierhyperplasie	7.H.-H.	norm.	-	86	-	bijnierhyperplasie
4. B.-P.	vergroot, geen ssu.	-	89	-	bijnierhyperplasie						
Groep 7 (niet-functionerend)											
1. C.B.	vergroot, ssu.	8.0	55	-	CA	7.K.-H.	vergroot, geen ssu.	-	78(s)	norm.	-
2. G.B.	vergroot, geen ssu.	13.8	104	norm.	-	8.K.-K.	vergroot, destructie, ssu.	2.1	110	norm.	CA
3. G.	vergroot, destructie.	2.5	70	gestoord	-	9.H.-V.	vergroot, destructie, ssu.	-	94	gestoord	bindweefsel
4. L.	vergroot, geen ssu.	1.3	89	gestoord	-	10.H.	vergroot, destructie, ssu.	3.4	130	norm.	CA
5. T.	vergroot, destructie.	1.2	84	norm.	-	11.H.-R.	vergroot, destructie, ssu.	3.1	104	norm.	granulosa cel myoblastoma
6. K.-S.	asymmetrisch, ssu.	-	110	norm.	epidermoid cyste	12.N.-V.	vergroot, destructie.	3.9	146	norm.	-
Groep 8 (craniopharyngiomen)											
1. vD.	normaal ssu.	1.7	69	norm.	-	3.J.K.	normaal ssu.	2.6	58(s)	gestoord	craniophar.
2. E.	vergroot destructie ssu.	0.6	55(s)	gestoord	craniophar.	4.K.K.	vergroot destructie	7.3	101	-	craniophar.

ssu = suprasellaire uitbreiding. (s) = substitutie oac = orale anticonceptiva
CA = chromofoob adenoom EA = eosinofiel adenoom eo's = enkele eosinofiele cellen.

Tabel 3.

Pat	GH					PRL					ACTH		TSH			LH			FSH		
	Bas	TRH Δ	perc	LHRH Δ	perc	Bas	TRH Δ	perc	LHRH Δ	perc	Bas	TRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ
Groep 1 controle																					
1 tB	2.3	0.0	-	2.3	383	190	633	333	0.0	0.0	-	-	1.8	15.5	0.0	2.3	1.6	21.6	3.0	0.5	2.2
2 H	0.5	0.0	-	0.0	-	311	511	141	-	-	-	-	5.0	9.6	-	7.1	-	22.8	7.3	-	3.2
3 K	0.5	0.9	180	0.9	180	540	1067	197	-	-	-	-	2.5	9.4	-	5.6	-	49.6	4.9	-	4.3
4 N	0.9	2.5	277	-	-	185	656	308	-	-	-	-	1.7	6.3	-	4.2	-	29.6	3.2	-	3.0
5 sl	0.5	0.0	-	0.0	-	213	634	257	-	-	-	-	6.4	8.6	-	7.0	-	39.7	8.6	-	5.1
6 Sto	0.6	3.0	500	-	-	395	727	184	-	-	-	-	2.9	9.8	-	9.8	-	66.3	8.6	-	5.3
7 Str	0.5	0.0	-	0.0	-	256	647	252	-	-	-	-	2.2	16.7	-	5.0	-	26.8	4.6	-	5.2
8 W	0.5	0.2	40	0.0	-	283	983	347	-	-	-	-	4.1	12.9	-	6.4	-	54.3	5.9	-	4.0
9 B-S	0.5	0.7	130	0.0	-	457	2552	558	-	-	-	-	1.1	10.0	0.0	81	0.0	282	121	0.0	70
10 E-vdB	2.7	1.2	63	0.0	-	118	627	597	105	79	-	-	2.1	3.3	0.0	28	0.0	61	50	0.0	5
Br ⁺	0.9	0.7	77	0.0	-	24	82	341	11	55	-	-	2.2	1.9	1.1	26	0.0	42	40	0.0	18
11 dH-dH ^x	0.5	0.0	-	0.0	-	734	484	55	0.0	0.0	115	0.0	2.3	4.3	0.7	83	11	208	73	0.0	33
H ^x	0.5	0.0	-	0.0	-	980	956	97	0.0	0.0	130	0.0	1.8	3.5	2.4	52	13	155	50	0.0	18
12 J-S	1.7	0.6	42	1.8	90	640	791	113	0.0	0.0	35	0.0	3.3	10.4	0.0	10	0	40	12	0.0	18
H ^x	6.1	0.0	-	0.7	58	607	887	146	0.0	0.0	35	0.0	2.3	11.5	0.0	6	2.2	53	5	0.0	13.6
13 O-B	0.7	1.7	212	0.2	33	329	1323	381	0.0	0.0	-	-	2.8	13.6	0.0	11	38.5	90	3	1.9	5.5
14 S-E	1.8	0.8	133	0.0	-	239	377	162	68	27	-	-	6.5	3.7	0.0	13.4	8.7	45.5	13.5	1.0	4.0
15 S-V	0.6	0.0	-	0.0	-	238	1261	461	142	69	-	-	4.5	19.7	0.0	6.5	0.0	29.6	2.6	0.0	1.2
Groep 2 Parkinson																					
1 dV	0.8	0.0	-	0.0	-	187	52	269	0.0	0.0	-	-	2.5	4.2	0.0	4.1	5.5	92.8	12.1	2.0	23.1
2 vdL-H	0.1	0.0	-	0.0	-	126	860	656	0.0	0.0	-	-	2.2	11.6	0.0	20	13.2	86	48	0.0	22
3 MM	0.5	1.5	300	0.2	25	272	1406	488	0.0	0.0	-	-	3.0	19.3	0.0	66	2.1	30	74	13	41
4 MP	0.4	0.8	200	0.0	-	260	2831	873	552	281	-	-	2.3	6.7	0.0	77	16	293	96	16	91
Groep 3 Cirrhose																					
1 D	2.3	1.0	90	0.0	-	323	2848	721	371	147	25	-	3.5	4.4	0.0	41.3	8.1	55.7	43	6	21
2 dH	2.0	7.9	316	-	-	587	576	98	-	-	-	-	3.0	7.4	-	14.1	0.0	-	14.6	2.6	-
SOM*	1.7	1.2	70	-	-	621	1076	175	-	-	-	-	1.7	2.5	-	-	-	-	-	-	-
3 T	1.1	1.7	154	-	-	136	752	552	-	-	150	0.0	2.2	9.4	-	4.2	5.4	-	4.5	0.6	-
4 dV	2.5	7.9	316	1.8	36	535	1547	287	275	51	75	0.0	3.3	7.1	0.0	6.5	1.0	92.6	4.1	5.5	92.8
5 W	2.9	7.1	245	0.3	10	238	1697	668	41	18	20	0.0	2.2	8.3	0.0	9.5	12	91	6	1	9
6 NE	2.7	2.5	93	0.0	-	340	1004	264	77	25	30	0.0	3.1	1.3	0.0	56	0.0	23	40	0.0	4
7 RM	4.0	6.6	165	0.0	-	273	2275	1590	0.0	0.0	100	0.0	8.6	32.3	0.0	80	19	28	90	0.0	25
8 S	34	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	10	0.0	3.7	6.3	-	1.8	0.2	-	0.6	0.1	-
9 SvdE	3.8	12.5	328	0.4	30	337	1163	297	94	33	15	0.0	4.1	13.5	0.0	5.7	1.2	76.7	6.3	0.4	14.7
10 V-Th	2.1	0.5	23	-	-	520	1370	263	-	-	-	-	0.7	7.4	-	96	20	-	62	28	-
SOM*	3.6	0.3	8	-	-	799	1427	178	-	-	-	-	3.3	4.0	-	74	12	-	62	6	-

	GH					PRL					ACTH		TSH			LH			FSH		
Pat	Bas	TRH Δ	perc	LHRH Δ	perc	Bas	TRH Δ	perc	LHRH Δ	perc	Bas	TRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ

Groep 4A (GH producerend)

1 A	180	0	-	0.0	-	785	307	39	0.0	-	-	-	3.8	16.7	-	2.0	-	62.8	3.5	-	9.4
Br ⁺	145	0	-	20	12.5	334	100	12	0.0	-	-	-	1.5	11.3	-	5.1	-	58.2	3.6	-	7.7
2 dBo	13.7	1.7	12	17.4	178	332	2848	721	133	35	-	-	1.6	4.6	-	4	0.0	19	9	0.0	4
Br ⁺	4.7	0.6	12	7.3	169	55	26	46	31	27	-	-	1.3	2.7	-	3	0.0	17	7	0.0	4
3 Bo	19	54	284	29.5	192	747	538	62	0.0	-	-	-	3.7	-	-	8	4.6	37.8	14.7	7.0	22.4
Br ⁺	4.2	37.2	884	-	-	40	66	165	0.0	-	-	-	3.7	0.0	-	9.5	4.7	50.4	14.8	2.3	22
4 Br	95	825	868	9	9	503	938	182	0.0	-	-	-	2.2	13.6	1.0	5.3	3.0	25.9	5.6	1.5	4.8
Br ⁺	60	620	1033	0.0	-	177	584	329	0.0	-	-	-	2.8	12.6	-	3.6	4.4	22.8	3.8	1.1	2.4
SOM*	80	390	650	0.0	-	450	1167	259	23	5	-	-	5.3	10.6	1.7	2.1	1.6	16.2	3.3	0.5	2.7
5 D	17	250	1471	0.0	-	402	595	122	0.0	-	-	-	2.2	5.1	-	10.5	1.2	53.3	48	5	8
Br ⁺	6.8	237	3573	0.0	-	102	583	571	0.0	-	-	-	2.2	4.9	-	11.2	0.9	64.5	45	2	11
6 G-H	119	-	-	12	12	904	-	-	0.0	-	-	-	7.5	-	-	3.5	-	35.4	4.2	-	13.6
PO ⁺⁺	10.9	0.4	3	0.8	7	655	583	89	0.0	-	-	-	5.7	12.7	-	2.2	0.3	4.9	0.8	0.0	0.4
7 L-M	45	80	178	5	8	357	450	163	0.0	-	-	-	3.2	0.0	3.4	8.3	3.2	7	14.8	7.3	0.0
Br ⁺	90	30	33	10	14	88	96	109	0.0	-	-	-	3.0	0.0	1.4	18.4	0.0	38.9	39.5	1.6	1.1
PO ⁺⁺	105	0.0	-	0.0	-	204	318	155	0.0	-	-	-	7.6	2.3	1.8	18.5	4.9	44	23.5	0.0	13.4
8 P	15	9.3	62	1.1	7	308	483	136	0.0	-	-	-	4.4	3.2	0.0	44	19.6	56	74	4	18
Br ⁺	13	8	61	0.3	2.5	120	36	30	0.0	-	-	-	4.3	1.0	0.0	49	9	51	78	19	26
PO ⁺⁺	18	8	44	1.0	5	123	0.0	-	-	-	-	-	1.7	0.6	0.6	3.0	0.0	0.0	4.4	0.0	0.0
9 T-V	7.3	3	29	1.5	33	369	470	136	84	23	45	0.0	1.5	12.5	0.0	17	0.0	88.5	14.2	0.0	10.6
H*	5.2	6	115	0.0	-	525	593	112	0.0	-	50	0.0	1.1	16.0	0.0	9.4	2.5	75.6	8.6	4.5	10.0
Br ⁺	1.5	0.3	20	0.0	-	108	36	33	29	39	80	0.0	1.4	9.2	0.0	69	7	146	25.6	1.5	23.9

Groep 4B

10 L	7	2	29	2	40	187	767	410	0.0	-	55	0.0	2.8	0.5	0.0	18.1	2.0	112.3	12.9	0.0	4
H*	5	0.0	-	0.0	-	251	693	276	0.0	-	25	0.0	2.7	1.6	0.0	17.1	10.0	82.9	12.9	0.0	6.7
11 M	5	12	240	0.0	-	3638	-	-	0.0	-	45	0.0	5.5	9.8	1.5	7.9	2.1	7.3	7.1	4.9	0.0
H*	5	18	360	0.0	-	3325	-	-	0.0	-	35	0.0	5.6	8.7	0.0	4.1	1.9	13.1	3.1	1.7	1.3
Br ⁺	10	39	390	0.0	-	74	364	491	0.0	-	50	0.0	7.7	5.9	0.0	5.2	4.7	21.8	4.9	0.0	2.8
12 P	50	430	860	5	8	8766	13988	179	0.0	-	-	-	1.2	0.4	-	0.6	0.9	0.2	0.5	0.0	0.0
Br ⁺	4	232	5800	0.0	-	660	5683	861	0.0	-	-	-	1.5	0.0	-	0.5	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0
13 S	30	14	46	11.3	41	356	273	67	124	34	-	-	3.3	10.5	-	2.9	2.1	13.8	0.5	0.4	1.9
Br ⁺	26.7	24.2	90	0.0	-	232	123	53	0.0	-	-	-	3.4	10.7	-	2.2	1.4	13.9	1.3	0.3	1.0
PO ⁺⁺	3.8	4.8	137	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0	7.3	?	3.2	-	10.4	2.2	-	1.6
14 vdW	12.7	21.8	185	0.0	-	5822	980	16	0.0	-	35	0.0	2.9	7.0	-	1.9	0.7	0.5	1.1	0.5	0.0
I**	10	13.2	132	-	-	5970	829	13	-	-	25	0.0	2.9	4.4	?	2.3	0.0	-	1.1	0.2	-
Br ⁺	4.3	12.3	279	0.0	-	1005	1894	188	0.0	-	40	0.0	3.0	4.6	0.6	1.8	0.6	0.3	1.0	0.4	0.1

Pat	GH					PRL					ACTH		TSH			LH			FSH		
	Bas	TRH Δ	perc	LHRH Δ	perc	Bas	TRH Δ	perc	LHRH Δ	perc	Bas	TRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ
15 A	68	57	84	18	23	682	628	87	52	8	15	0.0	2.2	9.6	-	6.2	0.5	3.2	6.2	0.9	2.2
Br ⁺	39	103	264	3	6	46	109	236	79	33	30	0.0	4.0	22.4	-	4.6	1.6	0.2	1.6	0.6	0.0
I ^{***}	53	135	254	-	-	-	-	-	-	-	30	0.0	4.8	23.0	?	5.4	1.0	-	5.4	1.0	-
CH ⁰	89	157	176	18	25	858	757	88	110	14	20	0.0	5.4	17.4	-	5.0	0.8	1.2	2.8	0.6	1.6
PO ⁺⁺	30.5	28	93	10	30	324	194	59	-	-	-	-	2.4	10.7	?	1.7	-	6.3	1.5	-	0.8
16 B-O	85	45	52	0.0	-	537	126	23	0.0	-	170	0.0	3.7	0.0	0.5	12.7	0.0	44.4	8.1	0.0	9.4
H ^x	65	0.0	-	0.0	-	829	231	27	0.0	-	160	0.0	3.8	0.2	0.6	8.1	2.5	75.7	6.3	0.0	6.4
17 dH-K	16	4	25	0.0	-	1173	1100	93	0.0	-	-	-	0.5	9.9	-	0.6	1.4	8.8	2.7	1.5	3.1
Br ⁺	13	3	23	2	14	91	196	215	41	36	-	-	0.5	13.4	-	0.4	1.3	6.3	1.2	1.2	3.4
18 K-tW	211	55	26	0.0	-	807	925	121	56	15	-	-	0.9	0.0	-	0.7	0.0	7.2	0.5	0.0	2.4
Br ⁺	158	161	101	0.0	-	315	317	100	11	4	-	-	0.5	0.0	-	0.5	0.0	4.1	0.6	0.0	2.1
19 N-L	25	126	510	0.0	-	409	254	61	50	12	-	-	1.9	0.0	-	1.1	0.0	0.4	0.2	0.0	0.3
Br ⁺	59	131	222	0.0	-	16	81	506	6	30	-	-	2.4	0.0	-	1.1	0.0	0.8	0.4	0.0	0.5
20 O-H	10	55	550	2	20	807	925	121	388	45	50	0.0	2.8	3.9	-	38	7.8	88.6	44	0.0	6
H ^x	10	80	800	2	20	1031	851	82	0.0	-	40	0.0	3.2	5.0	-	42	5	58	50	0.0	6
Br ⁺	11	0.0	-	0.0	-	103	378	350	0.0	-	50	0.0	3.6	4.0	-	46	7.6	54	50	0.0	6

Groep 5A (prolactinomen)

1 B	2.6	0.0	-	0.0	-	46625	-	-	-	-	60	0.0	2.5	5.1	-	11.1	3.4	16.5	8.6	1.6	2
PO ⁺⁺	1.4	0.5	35	0.0	-	37731	-	-	2249	6	35	0.0	3.3	5.0	-	3.2	1	11.4	5.9	1.4	6
Br ⁺	2.7	0.0	-	0.0	-	18221	21276	116	0.0	-	-	-	3.3	91.4	-	2.9	0.5	8.1	3.4	1.6	6.4
2 D	0.5	0.0	-	0.0	-	7842	175	2	0.0	-	-	-	2.0	11.5	-	5.4	8.6	50	1.4	0.2	1.9
3 H	0.7	0.0	-	0.5	71	14702	1770	13	0.0	-	40	0.0	3.7	3.1	-	4.7	1.6	5.6	8.3	0.2	0.5
H ^x	0.5	0.2	40	0.0	-	14410	2605	18	0.0	-	75	0.0	3.8	2.6	-	6.6	1.5	7.9	3.6	0.0	1.2
nB ^{xx}	0.5	0.0	-	0.0	-	6004	-	-	-	-	-	-	4.7	1.7	-	4.0	0.4	3.4	26.6	0.0	5.8
Br ⁺	0.5	0.0	-	0.0	-	798	-	-	-	-	-	-	4.4	1.3	-	8.3	0.3	0.6	28	0.0	2
4 dJ	0.6	0.0	-	0.0	-	60000	-	-	-	-	115	0.0	3.0	11.0	0.9	2.6	0.2	24.6	5.3	1.0	2
PO ⁺⁺	0.9	0.1	10	0.0	-	7269	-	-	-	-	55	0.0	3.3	6.4	0.8	2.1	0.5	10.9	17.8	0.6	8.5
H ^x	0.5	0.8	160	0.0	-	8716	-	-	-	-	35	0.0	2.0	9.5	0.5	2.3	1.8	21.2	4.3	0.0	1.7
Br ⁺	2.1	0.4	20	0.0	-	4048	-	-	-	-	-	-	4.0	5.8	-	1.7	0.9	15.3	12.7	3.6	8.2
5 EKe.	0.9	3.3	366	0.0	-	60000	-	-	-	-	-	-	3.1	9.5	-	7.8	2.1	21.3	2.7	1.1	0.2
6 KI	0.5	0.0	-	0.0	-	62400	-	-	-	-	25	0.0	5.3	16.1	0.6	8.8	8.7	31.7	3.7	0.0	2.9
H ^x	0.5	0.0	-	0.0	-	-	-	-	-	-	20	0.0	4.9	13.9	-	8.6	8.5	43.2	3.6	1.2	3.0
PO ⁺⁺	0.5	0.0	-	-	-	27609	-	-	-	-	10	0.0	4.5	9.5	-	3.0	0.9	12.4	12.4	2.5	14.8
Br ⁺	0.5	0.0	-	0.0	-	9750	-	-	-	-	10	0.0	4.3	8.9	-	2.3	1.6	11	9.4	0.6	15.2
7 dR	0.8	0.0	-	0.0	-	45160	7300	16	4990	11	-	-	3.6	28.1	-	3.1	1.3	5.6	5.7	1.8	3.0
Br ⁺	3.7	0.0	-	0.0	-	2643	-	-	0.0	-	-	-	2.7	44	-	15.1	0.0	27.5	2.1	0.5	3.9
PO ⁺⁺	0.9	0.3	33	0.0	-	8820	620	7	0.0	-	-	-	3.4	19.5	-	2.6	1.2	8.1	1.7	2.0	3.3

Pat	GH					PRL					ACTH		TSH			LH			FSH		
	Bas	TRH Δ	perc	LHRH Δ	perc	Bas	TRH Δ	perc	LHRH Δ	perc	Bas	TRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ
8 KdV	4.4	3.4	77	0.3	10	122550	-	-	-	-	25	0.0	6.8	22.3	2.3	4.0	0.8	18.2	0.4	0.1	1.3
Po ⁺⁺	5.2	13.8	265	0.0	-	25650	-	-	-	-	10	0.0	4.2	6.2	0.8	3.6	1.0	3.6	0.4	0.7	0.0
H ^x	1.8	1.6	144	0.0	-	-	-	-	-	-	60	0.0	6.1	12.1	1.1	3.3	0.7	9.4	0.3	0.0	1.2
9 EdV	0.5	0.0	-	0.0	-	36553	0.0	-	0.0	-	-	-	2.8	17.1	-	3.0	0.8	9.7	5.2	2.2	15.5
Br ⁺	0.7	0.0	-	0.0	-	729	3200	438	0.0	-	-	-	3.0	15.6	-	2.1	1.7	12.1	2.8	1.4	9.3
10 F-H	0.8	0.4	50	0.0	-	1663	2110	126	0.0	-	-	-	1.8	5.7	-	0.9	0.5	5.9	1.5	0.6	2.0
11 vG-R	2.2	0.0	-	0.5	55	1524	1149	62	1283	105	-	-	1.1	16.8	-	1.0	0.7	14.9	0.7	0.2	1.3
Br ⁺	0.7	0.0	-	1.4	200	93	129	138	0.0	-	-	-	3.2	18.2	-	0.5	1.6	15.2	0.9	0.0	1.7
12 G-P	0.8	0.0	-	0.0	-	1444	967	71	-	-	-	-	1.0	4.3	-	1.7	2.1	6.0	5.2	0.8	2.2
13 H-B	1.9	0.0	-	0.6	30	51536	-	-	-	-	35	0.0	3.3	17.1	-	2.3	2	13.1	11.2	0.0	6.6
H ^x	1.3	1.0	76	0.0	-	49468	-	-	-	-	35	0.0	3.1	18.9	-	3.2	2.4	13.1	8.3	6.9	6.3
nB ^{xx}	1.0	0.3	33	0.2	20	15912	0.0	-	2384	21	-	-	3.7	3.9	-	6.0	0.3	10.6	3.8	0.2	0.5
14 K	1.4	1.0	71	0.3	100	>80000	-	-	-	-	-	-	2.4	17.0	-	2.9	1.6	21.1	6.1	2.4	24.6
Br ⁺	2.4	-	-	3.3	127	3660	-	-	-	-	-	-	1.8	-	-	3.8	-	21.1	5.2	-	14.4
Po ⁺⁺	3.8	4.7	123	0.0	-	56880	11320	19	1380	3	-	-	1.7	16.6	-	3.0	1.3	27.7	4.4	1.6	15.2
15 K-dJ	0.5	0.0	-	0.0	-	>60000	-	-	-	-	30	0.0	8.2	69.3	0.6	1.3	4.8	42.2	0.5	0.9	13.4
H ^x	2.5	0.0	-	0.0	-	>60000	-	-	-	-	30	0.0	8.0	73	1.1	2.2	2.2	35.5	0.5	0.0	8.2
16 K-M	0.6	0.0	-	0.0	-	18907	-	-	-	-	25	0.0	6.7	46.5	0.4	2.3	1.8	1.4	0.5	0.5	1.0
H ^x	0.5	0.4	80	0.0	-	-	-	-	-	-	25	0.0	6.6	34.6	3.9	1.6	6.3	4.1	0.2	0.2	2.0
Po ⁺⁺	0.5	0.0	-	0.0	-	7293	12042	165	0.0	-	-	-	4.1	3.1	0.0	0.3	0.7	0.1	0.5	0.3	0.0
Br ⁺	0.5	0.0	-	0.0	-	4892	12753	260	0.0	-	-	-	1.5	0.1	-	0.5	0.9	0.8	0.5	0.2	0.2
17 M	0.5	1.5	300	0.0	-	21540	0.0	-	0.0	-	-	-	3.9	24	-	3.8	2.8	47.9	7.4	0.6	10.6
Br ⁺	2.3	0.0	-	0.0	-	9863	7393	74	0.0	-	-	-	3.5	24.6	-	2.8	1.5	22.8	5.8	1.0	9.4
Po ⁺⁺	1.3	2.1	161	1.5	300	27464	3926	14	-	-	-	-	3.6	12.1	-	2.9	2.4	36.3	5.5	2.4	11.6
18 N	0.2	0.2	100	1.4	466	24376	6704	27	4070	16	-	-	3.4	14.0	-	2.8	0.9	25.7	9	2.6	15
Br ⁺	5.7	0.0	-	1.6	320	7842	3194	40	224	2	-	-	2.7	11.7	-	3.4	1.8	23.4	15	3.8	24
Po ⁺⁺	1.9	1.7	89	0.0	-	12164	1652	13	854	6	-	-	2.3	12.2	-	3.0	1.6	11.6	11.7	2.3	12.6
19 T-M	0.6	0.5	100	0.0	-	5050	-	-	-	-	80	0.0	5.1	1.6	-	2.7	1.2	25	2.8	1.3	2.7
H ^x	1.1	0.0	-	0.0	-	4250	-	-	-	-	80	0.0	3.8	0.3	-	1.1	2.5	9.9	0.5	2.1	1.6
20 V	6.3	0.0	-	0.0	-	5200	-	-	-	-	30	0.0	4.3	18.7	0.3	1.6	5.2	70.9	4.1	1.0	6.2
21 W-A	0.8	0.0	-	0.0	-	318300	0.0	-	0.0	-	-	-	1.0	0.3	-	1.1	0.0	2.2	0.9	0.0	0.7
Po ⁺⁺	0.5	0.2	40	0.2	50	63280	12148	19	0.0	-	-	-	1.1	0.0	-	0.5	0.0	1.1	0.2	0.0	0.4

Groep 5B

22 B	H ^x	2.0	1.5	75	0.0	-	5564	0.0	-	240	8	20	0.0	4.0	7.4	-	4.2	2.2	4.3	2.3	1.0	0.0
23 He	H ^x	5.2	1.3	25	1.0	30	-	-	-	-	-	20	0.0	3.5	5.0	-	3.3	2.6	4.0	1.4	0.5	0.5
		0.5	0.3	60	0.0	-	27142	-	-	-	-	35	0.0	16.0	84	6.8	6.5	3.2	1.6	3.8	1.1	0.0
		1.2	0.0	-	0.0	-	-	-	-	-	-	30	0.0	11.5	47.2	-	6.9	3.5	1.0	3.6	0.6	0.0

	GH					PRL					ACTH		TSH			LH			FSH		
Pat	Bas	TRH	perc	LHRH	perc	Bas	TRH	perc	LHRH	perc	Bas	TRH	Bas	TRH	LHRH	Bas	TRH	LHRH	Bas	TRH	LHRH
	Δ	Δ		Δ		Δ	Δ		Δ		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ

Groep 5B

24 Hi	0.5	0.7	140	0.0	-	1293	230	17	200	15	-	-	2.2	15.2	-	6.7	3.7	103.3	12.3	0.0	10.5
Br ⁺	2.6	0.0	-	0.9	81	481	5314	1104	130	65	-	-	1.7	12.7	-	4.3	2.5	93.7	5.6	0.6	9.4
25 S	0.6	0.0	-	0.2	70	80000	-	-	-	-	-	-	2.6	0.0	-	5.5	0.9	30.2	4.1	0.0	2.4
26 E.dV	0.6	0.0	-	0.0	-	40000	-	-	-	-	-	-	3.7	0.5	-	0.9	1.8	2.4	0.5	0.0	0.0

Groen 6 ACTH producerend

1 G	0.5	0.0	-	0.0	-	762	530	62	100	14	450	0.0	7	5.6	-	9.0	2.6	14.6	0.5	1.4	0.5
H ^x	0.5	0.0	-	0.0	-	1187	390	32	0.0	0	450	0.0	7	3.3	-	9.0	7.1	20	0.5	1.7	2.1
Br ⁺	0.5	0.0	-	0.0	-	136	406	298	0.0	0	435	0.0	4.2	5.5	-	5.5	3.9	4.4	0.5	1.0	0.0
2 vL	1.0	0.5	50	0.0	-	149	669	448	77	32	80	0.0	1.2	1.4	-	1.9	6.6	33.1	4.0	1.6	6.8
CH [®]	0.6	0.3	50	0.0	-	125	628	502	42	33	40	0.0	1.8	1.4	-	5.1	18.9	31.5	4.1	1.4	6.4
Br ⁺	0.8	0.2	20	-	-	25	0	0	-	-	75	0.0	1.4	0.5	-	6.8	2.1	-	5.6	0.3	-
PO ⁺⁺	3	3	100	1.0	30	216	519	240	60	61	30	0.0	2.2	2.4	-	2.8	3.8	1.5	5.6	0.6	0.3
3 S	0.5	0.0	-	0.5	100	371	797	214	30	8	50	0.0	1.7	0.1	-	3.7	1.0	19.5	8.5	0.1	1.6
4 B-P	0.5	0.0	-	0.0	-	191	87	45	25	15	30	200	5.6	4.5	-	1.9	1.8	2.7	5.4	0.0	0.4
Br ⁺	0.4	0.5	120	0.0	-	13	20	153	6	18	20	40	3.2	1.1	0.8	0.4	0.5	2.7	3.5	0.0	1.0
5 D-Z	0.7	1.0	142	0.4	33	895	61	7	0	0	2000	0.0	1.9	0.3	0.7	2.3	0.0	0.2	0.5	0.0	0.0
6 D-vdV	0.4	0.5	125	0.8	100	285	841	320	20	7	10	0.0	1.1	0.1	1.1	1.5	0.1	8.1	1.5	0.2	2.0
7 M-H	0.6	0.0	-	0.0	-	320	346	108	74	17	490	485	1.7	0.4	0.1	32	6	40	53	4	16

Groen 7 niet producerende tumoren

1 C.B.	0.5	0.0	-	0.0	-	710	345	43	0.0	0	-	-	23.9	46.3	-	3.9	4.1	6.8	27	3	5
CH [®]	0.5	0.0	-	0.0	-	679	417	61	0.0	0	-	-	2.1	11.9	0.7	4.2	3.1	6.2	34	2.6	4
2 G.B.	1.4	0.9	64	0.0	-	132	488	331	99	83	-	-	1.6	8.8	0.5	1.6	2.6	22	1.7	0.0	6
Br ⁺	3.3	0.0	-	1.0	76	61	82	134	0.0	0	-	-	4.0	3.7	-	2.5	1.9	24.2	4.8	0.0	4.1
3 G	0.5	0.0	-	0.4	33	636	286	45	0.0	0	30	0.0	3.7	5.9	1.3	5.1	5.2	6.6	2.9	0.0	0.7
H ^x	1.4	0.6	42	0.1	6	470	209	44	0.0	0	20	0.0	3.2	4.2	-	4.5	6.2	5.1	2.8	0.6	0.4
4 L	1.0	0.4	40	0.0	-	609	596	97	0.0	0	30	0.0	0.8	5.7	-	0.5	0.0	2.5	2.2	0.0	2.6
H ^x	0.7	2.2	300	0.3	60	489	524	107	0.0	0	35	0.0	1.1	2.6	-	0.5	0.4	3.1	2.0	0.0	1.9
Br ⁺	0.7	1.1	157	0.0	-	83	154	185	0.0	0	35	0.0	2.0	2.7	-	0.5	0.0	0.9	0.5	1.5	0.0
5 T	0.5	0.0	-	0.0	-	289	111	38	0.0	0	40	0.0	3.4	6.8	-	0.9	1.0	4.9	2.6	0.0	0.0
H ^x	0.6	0.6	100	0.0	-	382	196	51	0.0	0	50	0.0	2.2	9.5	-	1.5	3.3	6.4	2.0	1.8	2.4

Pat	GH					PRL					ACTH		TSH			LH			FSH		
	Bas	TRH Δ	perc	LHRH Δ	perc	Bas	TRH Δ	perc	LHRH Δ	perc	Bas	TRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ	Bas	TRH Δ	LHRH Δ
Groep 7																					
6 K-S	0.8	0.4	100	0.0	-	371	1115	300	0.0	0	-	-	2.5	9.8	-	21.7	1.3	41.6	30.6	5.7	7.8
PO++	1.3	2.2	170	0.0	-	662	872	131	0.0	0	-	-	2.8	6.0	-	13.3	2.1	39.7	20	6.2	11.2
7 K-H	0.5	0.2	40	0.0	-	1010	1280	116	245	26	15	0.0	12.6	87.4	1.3	1.2	3.1	34.8	0.1	0.0	2.6
H ^x	0.5	0.0	-	0.4	80	963	1321	137	0.0	0	10	0.0	2.5	-	1.3	2.1	0.0	7.3	0.1	0.0	0.1
8 K-K	0.8	0.1	12.5	0.4	66	748	2535	338	0.0	0	60	0.0	5.7	36	-	24.7	0.0	59.3	44	0.0	23
H ^x	0.5	0.0	-	0.3	42	-	-	-	-	-	40	0.0	3.7	23.1	-	7.1	0.0	86.8	22	1.0	29
PO++	0.5	0.0	-	0.0	-	1003	328	26	257	25	10	0.0	7.9	66.1	-	2.3	0.8	0.5	0.5	0.0	0.0
Br+	0.5	0.0	-	0.0	-	63	198	314	4	-	-	-	7.5	36.9	-	1.2	1.3	1.3	0.5	0.0	0.0
9 M-V	0.2	0.2	100	0.1	25	289	357	123	41	21	-	-	0.8	1.6	-	0.5	0.2	0.7	0.5	0.3	0.1
10 M	0.8	0.8	100	1.1	220	407	2785	684	309	39	15	0.0	2.4	5.1	-	26	25.5	81	8.7	0.0	5.7
H ^x	0.5	2.8	560	0.1	20	343	1853	540	624	215	15	0.0	1.7	5.6	-	19	0.0	47	2.1	0.2	2.9
PO++	0.5	0.3	60	0.0	-	478	2265	473	299	63	-	-	3.1	2.4	-	13	2.8	29	7.9	0.7	0.0
11 M-R	0.5	0.0	-	0.0	-	135	520	385	0.0	-	-	-	1.7	10.2	-	21.7	3.6	82	5.2	0.5	3.7
Br+	0.5	0.0	-	0.0	-	160	125	78	0.0	-	-	-	1.2	9.8	-	10.2	2.2	90	3.5	0.2	9.2
PO++	0.5	0.0	-	0.7	87	180	210	116	0.0	-	-	-	3.2	4.8	0.9	3.3	8.7	11.1	5.3	1.4	2.5
H ^x	0.5	1.3	260	0.5	100	125	490	392	105	60	-	-	3.2	4.6	0.4	21.9	15.5	32.7	9.8	1.2	1.8
12 N-V	1.1	0.2	18	0.0	-	360	350	97	420	125	-	-	3.0	5.1	-	4.1	1.6	29.8	4.3	0.6	10.1
H ^x	2.0	6.3	315	4.8	266	365	485	75	315	76	-	-	3.2	6.6	-	2.0	0.9	12.5	0.1	0.5	5.9
Groep 8 Craniopharyngiomen																					
1 v0	0.4	1.9	475	2.6	500	430	472	109	0.0	-	10	0.0	6.9	16.5	-	0.5	2.1	3.7	0.5	0.0	0.0
2 E	0.7	0.0	-	0.0	-	214	136	63	0.0	-	15	0.0	3.9	3.3	-	2.7	0.6	0.4	0.3	0.0	0.0
3 JK	0.5	0.0	-	0.0	-	1204	2665	221	129	11	40	0.0	3.3	1.5	0.4	1.7	0.4	11	0.6	0.4	0.7
4 KK	0.7	0.0	-	0.0	-	499	363	72	0.0	-	-	-	3.5	29.4	-	11.1	0.0	65.4	13.8	5.3	11.6

+ Br = bromergocriptine; ++ PO = postoperatief; x H = hoge dosering; xx nB = na bestraling; * SOM = somatostatine; ** I = indometacine;

● CH = cyproheptadine.

